

Aus dem Zentral-Röntgen- und Radium-Institut
im Stadtkrankenhaus Kassel
Chefarzt: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst Krokowski

OSTEOPOROSE-THERAPIE MIT NATRIUMFLUORID
QUANTITATIVE BESTIMMUNG DER VERÄNDERUNGEN
IN DER SKELETT-MINERALISATION
Zusammenstellung bisher publizierter Ergebnisse der
Natriumfluorid-Behandlung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Arno Krastel
aus Berlin

1971

Aus dem
Zentral - Röntgen - und Radium - Institut
im Stadtkrankenhaus Kassel
Chefarzt: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst Krokowski

Osteoporose - Therapie mit Natriumfluorid.
Quantitative Bestimmung der Veränderungen in der
Skelett - Mineralisation.
Zusammenstellung bisher publizierter Ergebnisse der
Natriumfluorid - Behandlung.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Arno Krastel
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst Krokowski

Korreferent: Professor Dr. med. dent. Dr. med. Raimund Harndt



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. April 1971

Inhalt

	<u>Seite</u>
I. Die Osteoporose.....	1
II. Theorien über die Osteoporose-Entstehung	
a) Matrix-Theorie.....	7
b) Kalzium-Mangel-Theorie.....	8
c) Osteoporose, Parathormon und Calcitonin....	8
d) Phosphat-Theorie.....	11
III. Die Fluorbehandlung.....	13
IV. Die Fluorose.....	14
V. Eigene Untersuchungen.....	16
a) Wahl der angewandten Untersuchungsmethode..	16
b) Beschreibung der angewandten Untersuchungs- methode.....	16
c) Wahl des untersuchten Skelettabschnittes...	18
d) Patienten und Therapiebedingungen.....	18
e) Untersuchungsergebnisse.....	20
VI. Ergebnisse anderer Untersucher in der Osteo- porose-Behandlung mit Natriumfluorid.....	21
a) Biochemische Untersuchungen (mit Ausnahme der alkalischen Phosphatase).....	22
b) Die alkalische Phosphatase.....	24
c) Fluor-Bilanzuntersuchungen.....	27
d) Kalzium-Bilanzuntersuchungen.....	29
e) Histologische Untersuchungen.....	33
f) Röntgenologische Untersuchungen.....	35
g) Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen,..	36
h) Die Rolle der Nebenschl. d. Sc.....	38
VII. Nebenwirkungen der F-Be-handlung.....	40
VIII. Zusammenfassung.....	41
Danksagung.....	44
Lebenslauf.....	45
Literatur.....	46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548807_0025

I. Die Osteoporose

Bei der Osteoporose ist die Knochenmasse vermindert, wobei der chemische Aufbau der einzelnen Knochenbälkchen - also die Mineralisation der Matrixstruktur - unverändert ist.

Die Osteoporose kommt als Begleiterkrankung (sekund. O.) bei verschiedenen Krankheiten vor, (z. B. M. Cushing, Lebererkrankung, Thyreotoxikose und a. m.). Als primäre O. tritt sie ohne bisher erkennbare Ursache in Erscheinung.

Nicht jede Osteoporose ist pathologisch. Jenseits des 40igsten bis 45igsten Lebensjahres kommt es zu einer langsam zunehmenden physiologischen Demineralisation des Skelettsystems (physiologische Involutionen - Osteoporose)!

Krokowski und Haasner ermittelten Normwerte des Hydroxylapatitgehaltes der Lendenwirbelkörper in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht (Abb. 1) (34). Bis zum 35igsten bis 45igsten Lebensjahr steigt der Mineralgehalt des Knochens an und nimmt mit zunehmenden Lebensalter wieder ab.

Heuck und Schmidt (23) führten Untersuchungen der Knochenmineralisation an der Spongiosa des Femurhalses und am Calcaneus durch. Sie fanden für knochengesunde Personen ähnliche Kurvenverläufe des Mineralgehaltes, wie oben beschrieben (Abb. 2 u. 3).

Die physiologische Schwankungsbreite in den peripher gelegenen Skelettabschnitten ist jedoch sehr viel größer als an der LWS. (Abb. 1, 2 u. 3)

Hydroxylapatitgehalt
verschiedener Skelettabschnitte
in Abhängigkeit vom Lebensalter
bei knochengesunden Personen.

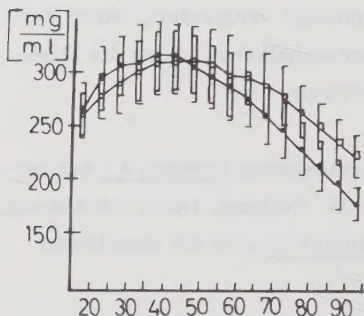


Abb.1: Messung an der Lendenwirbelsäule (nach Krokowski)

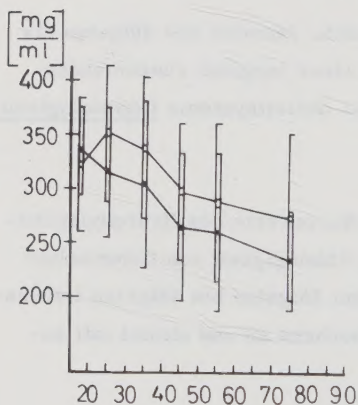


Abb.2: Messung an der Spongiosa des Femurhalses (nach Heuck und Schmidt)

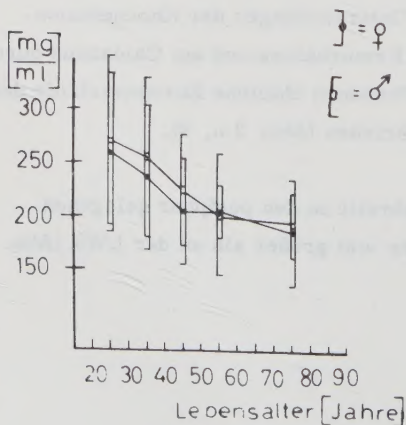


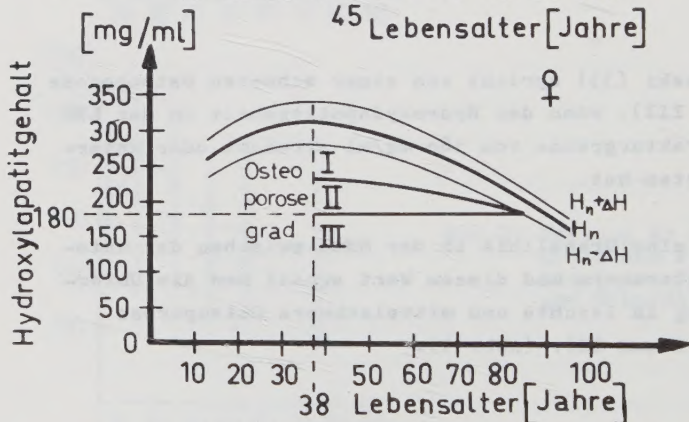
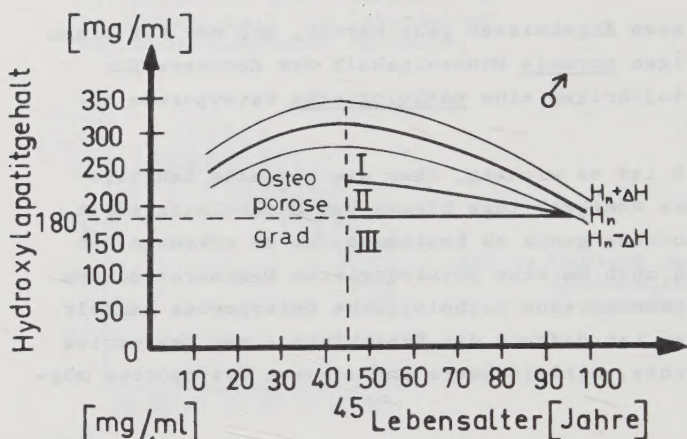
Abb.3: Messung am Calcaneus (nach Heuck und Schmidt)

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß der für einen 90jährigen normale Mineralgehalt des Knochens für einen 40jährigen eine pathologische Osteoporose bedeutet.

Deshalb ist es wichtig, über die visuelle Beurteilung des Röntgenbildes hinaus den Mineralsalzgehalt des Knochens genau zu bestimmen, um zu erkennen, ob es sich noch um eine physiologische Demineralisation oder schon um eine pathologische Osteoporose handelt. Außerdem ist dadurch die Einstufung eines Messwertes in leichte, mittelschwere und schwere Osteoporose möglich.

Krokowski (33) spricht von einer schweren Osteoporose (Grad III), wenn der Hydroxylapatitgehalt an der LWS die Frakturgrenze von 180 mg/ml erreicht oder unterschritten hat.

Durch eine Grenzlinie in der Mitte zwischen der unteren Altersnorm und diesem Wert erhält man die Unterteilung in leichte und mittelschwere Osteoporose (Grad I und II). (Abb. 4).



H_n Hydroxylapatitgehalt der LWS in Abhängigkeit vom Lebensalter

ΔH mittlere Abweichung des Hydroxylapatitgehalts an der LWS

Abb. 4: Einteilung der Osteoporose
in Schweregrade I - III.
(Erläuterung s. Text)

Für die Entstehung der Osteoporose ist in jedem Fall ein Mißverhältnis zwischen Knochenbildung und Knochenabbau anzunehmen, wobei der Knochenumsatz normal, erhöht oder erniedrigt sein kann (36). (Abb. 5).

Anbau- und Abbauraten am Skelettsystem

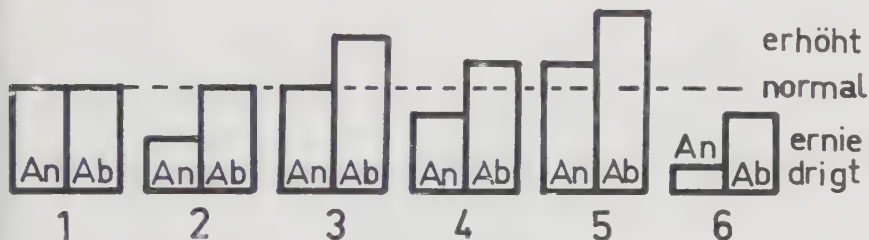


Abb. 5

Schematische Darstellung der An- und Abbauvorgänge beim Knochengesunden (1) und bei der Osteoporoseentstehung (2 - 6). (Modifiziert nach Kuhlencordt (36).

In gesunden Knochen sind Resorption und Neubildung ausgeglichen, wie es in Abb. 5, Schema 1, dargestellt ist. Da bei der physiologischen Alters-Osteoporose Knochenan- und Knochenabbauraten kaum gegeneinander verschoben sind, und die Demineralisation nur langsam vonstatten geht, soll dieses Schema 1 auch für die Involution-Osteoporose gelten.

Es ist schwer, den Beginn einer pathologischen Osteoporose zu erfassen. Krokowski und Haasner konnten wenige Patienten mit sekundärer Osteoporose retrospektiv über einen längeren Zeitraum verfolgen und stellten zwei von einander zu trennende Phasen fest (34).

Der ersten dynamischen Phase (Phase I) mit deutlich negativer Knochenbilanz folgte eine zweite statische Phase (Phase II), in welcher wieder die normale Ausgeglichenheit zwischen Knochenanbau und Knochenabbau galt, unabhängig von der Umsatzgeschwindigkeit (Abb. 6). Die entstandene Osteoporose blieb in den folgenden Jahren unverändert bestehen. In dieser Zeit erfuhr der Hydroxylapatitgehalt lediglich prozentual die gleiche Reduktion mit dem Alter wie im Normalfall (18 % in 25 Jahren zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr).

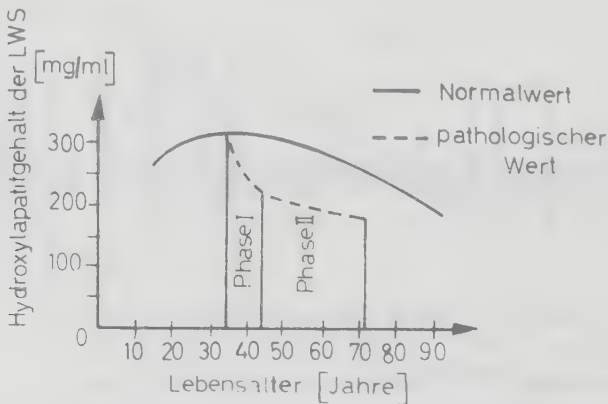


Abb. 6: Verlauf einer pathologischen Osteoporose

Quantitative Auswertung eines Osteoporose-Verlaufes bei einer jetzt 70jährigen Patientin. Im Alter von 35 Jahren trat im Anschluß an eine schwere Erkrankung (Pankreas-Dünndarm-Erkrankung) eine Demineralisation der Wirbelkörper auf. Innerhalb weniger Jahre sank der Hydroxylapatitgehalt um fast $\frac{1}{3}$ ab (Phase I).

Die entstandene Osteoporose blieb in den folgenden Jahren unverändert. Der Hydroxylapatitgehalt nahm prozentual in dem gleichen Maße ab wie beim Knochengesunden (Phase II). (Nach Krokowski und Haasner) (34).

II. Theorien über die Osteoporose - Entstehung

a) Matrix - Theorie

Albright und Reifenstein (2, 3) nahmen als Ursache der Osteoporose eine Störung im Aufbau der Knochenmatrix an. Alle Osteoporoseformen waren nach Ihrer Vorstellung entweder durch eine Störung der Osteoblastenfunktion oder in der Eiweißsynthese bedingt. Die katabole Wirkung der Nebennierenrinden - Hormone spielte hierbei eine wesentliche Rolle. Sie postulierten deshalb die anabole Hormontherapie.

Der Therapie - Effekt wurde gewöhnlich durch die zunehmende Retention von Stickstoff, Kalzium und Phosphat in Bilanzuntersuchungen demonstriert. Diese Veränderungen wurden als Ausdruck eines gesteigerten Knochenbaues angesehen. Dieser Schluß ist unzulässig (33), denn ein Beweis für die Zunahme der Knochendichte im Röntgenbild wurde nie erbracht.

Die Theorie von Albright und Reifenstein geht von der Annahme aus, daß die "accretion rates" vermindert seien. Dem entsprechen Modellvorstellung 2, 4 und 6 in Abb. 5. Diese Voraussetzung wurde mit Isotopenuntersuchungen nicht bestätigt (Heaney und Whedon, 19, Dymling, 12). Ganz im Gegenteil wertete Dymling in seinen Untersuchungen im Zusammenhang mit der verringerten Knochenmasse bei Osteoporose eine gegenüber der Norm verminderte "accretion rate" (Abb. 5, 3 und 5). Untersuchungen von Bessler (6) lassen ebenfalls die Aussage zu, daß bei der Osteoporose die Osteogenese sogar erhöht ist.

b) Kalzium-Mangel - Theorie

Nach den heute noch akzeptierten Vorstellungen spielt für die Osteoporoseentstehung ein Kalziummangel die wesentliche Rolle, der alimentär, durch gestörte Resorption oder vermehrte Ausscheidung bedingt sein kann.

Nordin folgerte daraus eine hochdosierte Kalzium-Therapie und beobachtete auch eine Besserung des Röntgenbefundes (44, 45, 46, 47). Nur vereinzelte Berichte liegen über eine Rekalzifizierung nach Kalziumgaben vor. In Untersuchungen von Krokowski et. al. (30) war durch eine hochdosierte orale Kalzium-Therapie (4g/die) eine röntgenologisch nachweisbare Rekalzifizierung nicht zu erreichen. Zudem erhebt sich die Frage, ob bei Nordin nicht eine Selektion des Patientengutes dieses günstige Ergebnis vortäuschte - eine Möglichkeit, die vom Autor selbst nicht ausgeschlossen wurde (48). Trotzdem wird die Kalzium-Therapie immer noch empfohlen und auch noch angewandt.

c) Osteoporose, Parathormon und Calcitonin

Es ist naheliegend, daß der angeschuldigte Kalziummangel in einem größeren Zusammenhang gesehen werden muß. Eine Arbeitshypothese von Heaney (20, 21) bezieht in die Störung der Kalzium-Homöostase die Parathyreoidea ein.

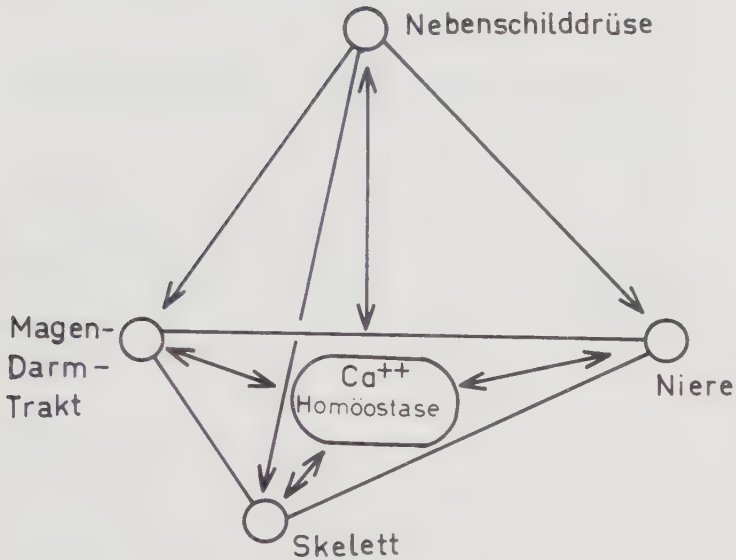


Abb. 7:

Modellvorstellung über Zusammenhänge, die für die Osteoporoseentstehung wichtig sind. Die Ca^{++} -Homöostase befindet sich an der Basis einer Pyramide, deren Basisecken von den sogenannten Endorganen des Kalziumstoffwechsels eingenommen werden. An der Spitze steht die Parathyreoidea. In dieses Modell von Heaney sind jedoch noch andere Wirkungsprinzipien aufzunehmen (s. u.).

Heaney sieht in einem Funktionsbild die Nebenschilddrüse an der Spitze einer Pyramide, deren Basisecken von Knochen, dem Magen-Darm - Trakt und der Niere eingenommen werden (Abb. 7). Störungen

der drei letztgenannten Endorgane hinsichtlich des Kalzium-Stoffwechsels erzeugen nun über das Serum - Kalzium im Sinne eines feed - back - Mechanismus eine regulative Adaptation mit entsprechender Parathormon - Produktion.

Dieses Schema ist jedoch ohne das Thyreocalcitonin unvollständig, welches in den sogenannten C - Zellen innerhalb der Schilddrüse produziert wird.

Die Übereinstimmung dieses hormonaktiven Peptids mit dem Calcitonin war lange umstritten, scheint jetzt jedoch gesichert (40, 43).

Folgende Wirkungen des Thyreo - Calcitonins sind gesichert:

- 1.) Direkte Hemmung des Knochenabbaues.
(Antagonismus zum Parathormon) (25, 41)
- 2.) Regulation des Calcium - Spiegels im Serum (40).
- 3.) Angriff an der renalen Funktion und im gastrointestinalen Bereich (57).

Sicher müssen auch andere Faktoren in dieses Schema einbezogen werden. Es seien nur erwähnt: Thyroxin, Corticosteroide, Oestrogene.

Wenn es auch wahrscheinlich ist, daß innerhalb eines solchen Modelles zwischen den genannten Organen ein enger Zusammenhang besteht, so bleibt doch die auslösende Ursache unbekannt. Es werden durchaus eine enterale Resorptionsinsuffizienz für Calcium und eine mangelhafte Adaptation der Nieren an ein zu niedriges Calcium - Angebot als auslösende Faktoren für die Osteoporose diskutiert, so daß die primäre Läsion im Magen-Darm - Trakt oder Nieren zu suchen wäre. Wie es dazu kommt oder ob Thyreo - Calcitonin dabei eine Wirkung hat, ist bisher nicht bekannt.

d) Phosphat - Theorie

Fleisch (15, 16) meint in seiner Theorie der Knochenbildung, daß alkalische und saure Pyrophosphatasen Knochenbildung und Knochenresorption beeinflussen. Die Kalziumphosphatausfällung werde über Kollagen aktiviert. Eine Verminderung der Knochenresorption über den Weg der Hemmung der sauren Phosphatase durch orale Phosphatapplikation sollte nach der Vorstellung von Fleisch eine Verminderung der Knochenresorption bewirken.

Wenn im Zusammenhang mit einer gestörten Phosphataktivität die primäre Läsion zur Osteoporose - Entstehung zu suchen wäre, entspräche dies einer primären Störung im Skelett.

III. Die Fluor - Behandlung

Roholm (55) beschrieb durch Fluor induzierte Knochenveränderungen im Sinne einer starken Sklerosierung bei Minenarbeitern mit Fluor - Exposition.

Bernstein et. al. (5) untersuchten 2 vergleichbare Populationen mit sehr hohem (4,0 - 5,8 ‰) und sehr niedrigen Fluor - Gehalt (0,15 - 0,3 ‰) im Trinkwasser. Bei höherem Fluor - Gehalt des Trinkwassers fanden sie anhand der Röntgenbilder eine verminderte Knochendichte seltener (bei Frauen eindeutiger als bei Männern).

In den letzten 10 Jahren war deshalb die Fluor - Behandlung verschiedener metabolischer Knochenerkrankungen Gegenstand vieler Untersuchungen. Teilweise wurde über eine erfolgreiche Behandlung berichtet, teilweise wurde die Therapie als sinnlos und gefährlich abgelehnt. Oft wurde Fluor als Medikament zur Behandlung einiger Knochenerkrankungen und der Osteoporose empfohlen.

Im Gegensatz zu den anderen, oben beschriebenen therapeutischen Prinzipien, beruht diese Behandlung nicht auf der Überlegung, die auslösende Ursache auszuschalten. Es wird lediglich versucht, medikamentös einen gewissen Grad der Skelettsklerosierung zu induzieren, die als Fluorintoxikation bekannt ist.

Auf die Ergebnisse der einzelnen Untersucher wird später eingegangen werden.

IV. Die Fluorose

Roholm (55) nahm eine Einteilung der Fluorose in drei Grade nach röntgenologischen Zeichen vor.

Fluorose I:

Wirbelsäule und Becken zeigen eine vergrößerte und verwaschene Trabekelzeichnung.

Fluorose II:

Die Trabekel verschmelzen miteinander. Der Knochen erscheint strukturlos. Die Knochenkonturen werden uneben. Besonders deutlich sind diese Veränderungen an Becken, Wirbelsäule und Rippen. Die Markhöhlen können eingeengt sein. Bandverkalkungen werden sichtbar.

Fluorose III:

Die Knochen werden röntgenologisch marmorweiß abgebildet, besonders deutlich am Achsenskelett. Die Knochenbegrenzung ist verschwommen. Extremitätenknochen weisen irreguläre Periostverdickungen mit Bandverkalkungen und Verkalkungen der Sehnenansätze auf. Verkalkungen der Membranae interosseae. Die Kortikalis der langen Röhrenknochen ist dick und dicht. Die Markhöhlen sind verkleinert.

Singh et al. (60) beschreiben ein mazeriertes Skelett mit stark ausgeprägter endemischer Fluorose, welches ihm für seine Studien zur Verfügung stand. Die Knochen waren schwer, unregelmäßig geformt und hatten eine trübe Farbe, entsprechend der unregelmäßigen Fluorablagerung. Die vermehrte Knochenanlagerung hatte zu multiplen Exostosen geführt, zu Verkalkungen der Gelenkapseln, zu Versteifung der Wirbelsäule, gleichzeitig zu einer er-

heblichen Einengung des Rückenmarkkanals und der Foramina intervertebralia. Diese Veränderungen sah er bei einer Bevölkerung mit endemischer Fluorose häufig, d. h. einer hohen Fluor-Exposition durch natürlichen hohen Fluorgehalt im Trinkwasser. Entsprechend bestanden Beschwerden - Gelenkschmerzen, Gelenkversteifungen, Versteifungen der Wirbelsäule und radikuläre Schmerzen.

Ein Skelett mit fortgeschrittener Fluorose wurde von Lyth beschrieben (39). Der Rumpf bildete vom 2. Halswirbelkörper bis zum Becken einschließlich der Rippen nahezu eine knöcherne Einheit. Durch Fraktur des 8. Brustwirbelkörpers lag der Rumpf in 2 Teilen vor. Eine so ausgeprägte Fluorose entsteht nur vereinzelt und erst nach lebenslanger hoher Fluor - Exposition.

Erste Veränderungen an den Zähnen erschienen bei hohem Fluor-gehalt des Trinkwassers (9,12 - 10, 68 ‰) nach der eingehenden Studie von Singh (60) bei Kindern zwischen 0 - 6 Jahren bereits in 40 %, wobei die meisten nur leichte, wenige auch schwere Fluorose - Zeichen aufwiesen. Im höheren Lebensalter wiesen von 208 untersuchten Personen nur 4 keine Zeichen einer Zahnfluorose auf.

V. Eigene Untersuchungen

Nachdem von verschiedener Seite sowohl über Kalziumbilanz-Verbesserungen als auch über röntgenologische Dichtenzunahme infolge Fluor-Therapie berichtet wurde (4, 7, 9, 10, 54), war es der Zweck eigener Untersuchungen, die mögliche Dichtezunahme zu messen.

a) Wahl der Methode

Hierfür stehen verschiedene densitometrische Verfahren zur Verfügung, die fast ausnahmslos den Nachteil haben, daß sie nur am peripheren Knochen anwendbar sind (42).

Die von Krokowski beschriebene Methode jedoch erlaubt eine röntgenologische Substanzanalyse der Lendenwirbelkörper. Hiermit läßt sich der Hydroxylapatit-Gehalt der Lendenwirbelkörper bestimmen.

Auch Isotopen-Untersuchungen und Substanzanalysen mit monochromatischen Röntgenstrahlen (17) sind vorwiegend nur am peripheren Skelett möglich.

b) Beschreibung der angewandten Untersuchungsmethode

Die röntgenologische Substanzanalyse des Knochens mittels differenter Röntgenstrahlen wurde 1959 von Krokowski (26, 27) entwickelt. Diesem Verfahren liegt das Prinzip zugrunde, daß sich mit steigender Strahlenqualität die Absorptionsunterschiede zwischen Knochen und Weichteilgewebe verringern und nahezu verschwinden.

Die Schwächung der Röntgenstrahlen hängt von der Ordnungszahl, der Dicke und der Dichte des durchstrahlten Objektes (Photoeffekt) ab.

Im diagnostischen Bereich (z. B. 60 kV) hat die Ordnungszahl einen entscheidenden Einfluß auf die Schwächung und damit auf das hinter dem Objekt entstehende Strahlungsrelief und somit - bei Abbildung auf einem Röntgenfilm - auf die Schwärzungs - differenzen des Filmes.

Mit zunehmender Röhrenspannung sinkt der Einfluß der Ordnungszahlen. Gegenüber dem Photoeffekt gewinnt der Comptoneffekt an Bedeutung. Bei einer Spannung von 200 kV ist die Schwächung der Strahlung im wesentlichen nur noch von der Dicke und der Dichte der Mediums abhängig. Bei sonst gleichen Untersuchungsbedingungen muß sich deshalb der Einfluß der Ordnungszahl zwischen zwei Aufnahmen mit verschiedener Röhrenspannung (60 kV und 200 kV) deutlich herausheben.

Bei der praktischen Durchführung der Methode werden Röntgenaufnahmen mit 60 und 200 kV mit einem 6 mm starken Cu - Zusatzfilter angefertigt.

Die Differenz zwischen Knochen und benachbartem knochenfreien Gewebe wird auf beiden Aufnahmen an identischen Stellen photometrisch ermittelt. Sie ist ein Maß für den Einfluß der Ordnungszahl auf die Schwächung der Röntgenstrahlen. Somit ist sie indirekt ein Maß für den Gehalt des Knochens an Substanzen mit höherer Ordnungszahl, d. h. Kalzium.

Mit Hilfe dieser beiden Differenzwerte kann auf einem speziellen Rechenschieber der Hydrxylapatitgehalt des Knochens in mg/ml direkt abgelesen werden. (31, 32).

c) Wahl des untersuchten Skelettabschnittes

Wir haben aus drei Gründen die Lendenwirbelsäule für unsere Untersuchungen gewählt.

- 1.) Die altersphysiologische Skelettdemineralisation weist an der Wirbelsäule die geringsten individuellen Schwankungen auf (Abb. 1, 2, 3), (42).
- 2.) Die pathologische Osteoporose beginnt im allgemeinen am Achsen skelett und verursacht meist an der Wirbelsäule erste klinische Symptome. (Spontanfrakturen sind an der Wirbelsäule früher zu verzeichnen als am übrigen Skelettsystem). (35).
- 3.) Die Fluorose beginnt mit Veränderungen am Achsen skelett (s. IV).

Bei der Auswertung der mit 60 und 200 kV angefertigten Röntgenbilder wurde mit einem Durchmesser von 6 mm an identischen Stellen in der Mitte des LWK und im dazugehörigen Zwischenwirbelloch (Weichteil) photometriert. Aus der Differenz war am Rechenschieber von Krokowski der Hydroxylapatitgehalt für den Lendenwirbelkörper abzulesen.

d) Patienten und Therapiebedingungen

Die Untersuchung umfaßt 28 Patienten, die während des Behandlungszeitraumes von 45 Wochen auf einer Station für langfristig Kranke (Bürgerhaus-Hospital, Berlin-Charlottenburg, Direktor: Frau Prof. Dr. I. Falk) behandelt wurden. Die regelmäßige Medikamenteneinnahme war deshalb sicher gewährleistet. Die Grunderkrankung, welche die klinische Behandlung erforderte, sowie Alter und Geschlecht sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

Fd. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Diagnose	Hydroxylapatitgehalt der LWS in mg/ml nach Therapie					Bem.
					0.Wo.	15 Wo.	45 Wo.	73Wo.		
1	U.K.	w.	65 J.	Amaurose	227	225	242	..	.	
2	H.St.	w.	83 J.	Cerebralskl.	172	170		190	± 18.3.70	
3	M.Sch.	w.	85 J.	Apoplexie Schenkelhals- fraktur	180	178		200		
4	E.H.	w.	84 J.	Cerebralskl. Amaurose	178	176	183			
5	M.F.	w.	86 J.	Cerebralskl. Schenkelhals- fraktur	178	176	186	188		
6	L.F.	w.	89 J.	Ulcus cruris	175	172	± 16.1.69 Schenkelhals- u. Ober- armfrakt. während Th.			
7	A.St.	w.	82 J.	Morbus Paget	180	168	178		± 24.4.69	
8	M.A.	w.	83 J.	Cerebralskl. Schenkelhals- fraktur	177				± 13.5.68	
9	H.N.	w.	80 J.	Hypertonie	190		verlegt am 13.5.68			
10	G.G.	w.	79 J.	Herzmuskel- schaden	200	199	202		± 14.3.69	
11	A.W.	w.	79 J.	Diabetes mel.	210	203	205	207		
12	H.W.	w.	78 J.	Apoplexie Schenkelhals- fraktur	198		197			
13	L.K.	w.	83 J.	Apoplexie	196	194	200			
14	M.Sch.	w.	89 J.	Demenz	nicht auswertbar				± 6.8.68	
15	K.P.	w.	79 J.	Apoplexie	210	208	220			
16	M.B.	w.	72 J.	Amaurose	207		228			
17	H.J.	w.	84 J.	Amaurose Epilepsie	173	172			± 13.1.69	
18	W.M.	w.	77 J.	Diabetes mel. Apoplexie, Lues	205 III	206				
					O.Wo.	15 Wo.	47 Wo.			
19	E.Sch.	w.	84 J.	Diabetes mel.		180	180			
	M.P.	w.	77 J.	Amaurose	168	167	166			
	F.M.	w.	76 J.	Demenz		214	211			

Fortsetzung Blatt 2

Tabelle 1 (Fortsetzung)

lfd. Nr.	Na- me	Ge- schl.	Al- ter	Diagnose	Hydroxylapatitgehalt der LWS in mg/ml nach Therapie				Bem.
					4 Wo.	16 Wo.	47 Wo.	73 Wo.	
22	G.G.	m.	82 J.	Cerebralskl.	185	182	167	173	
23	M.K.	w.	79 J.	Apoplexie Epilepsie	177	168			
24	E.L.	w.	58 J.	Korsakow Syndrom	240	236	238		
25	G.B.	m.	90 J.	Cerebralskl. Diabetes mel.	194	192			I 3.4.69
26	F.M.	w.	83 J.	Apoplexie	200	186	175		XXX
27	A.H.	w.	77 J.	Zustand nach Magenresektion	206	203	212		
28	M.R.	m.	71 J.	Zustand nach Pyelotomie	219	220			

XXX: Patient F.M. (Nr. 26) konnte gehfähig am 19. 3. 69 nach Hause entlassen werden, obgleich röntgenologisch weitere Wirbelkörperfrakturen nachweisbar waren.

Tabelle 2

		Hydroxylapatitgehalt der LWS in % der mittl. Altersnorm und Osteoporosegrad nach Na-F-Therapie			
Lfd. Nr.	Name	<u>0. Wu.</u>	<u>15 Wo.</u>	<u>45 Wo.</u>	<u>73 Wo.</u>
1	U.K.	84 +	83	89,5 +	
2	H.St.	79 +++	78		87 +++
3	M.Sch.	85,5 ++	85		95 Ø
4	E.H.	83 +++	82	85 ++	
5	M.F.	85 +++	84,5	88,5 +	89
6	L.F.	87,5 ++	86		
7	A.St.	82 ++	76,5	81 ++	
8	M.A.	81 +++			
9	H.N.	84,5 ++			
10	G.G.	87 +	86,5	88 +	
11	A.W.	91	88	89	90
12	H.W.	84 +		84 +	
13	L.K.	90 +	89	92	
14	M.Sch.	nicht auswertbar			
15	K.P.	91,5 (+)	91	95,5 Ø	
16	M.B.	83 +		91 Ø	
17	H.J.	80,5 +++	80		
18	W.M.	87 +	87,5		
		<u>0. Wo.</u>	<u>15 Wo.</u>	<u>47 Wo.</u>	
19	E.Sch.		83,5 ++	83,5 ++	
20	M.P.	71,5 +++	71	70,5 +++	
21	F.M.		89 +	88 +	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Lfd. Hydroxylapatitgehalt der LWS in % der mittl. Altersnorm
 Nr. Name und Osteoporosegrad nach Na-F-Therapie

		<u>4 Wo.</u>	<u>16 Wo.</u>	<u>47 Wo.</u>	<u>73 Wo.</u>
22	G.G.	72,5 ++	71,5	65,5	68 +++
23	M.K.	77 +++	73		
24	E.L.	82,5 +	81,5	82 +	
25	G.B.	84,5 ++	83,5		
26	F.M.	91,5 ++	85	80 +++	
27	A.H.	88 +	86,5	90,5 Ø	
28	M.R.	78,5 +	78,5		

Sieben Patienten verstarben an der Grunderkrankung; davon vier (Tab. 1: Nr. 6, L.F./8, M.A./ 14, M.Sch./17, H. J./) während der Behandlung und vier (Tab. 1: Nr. 2, H. St./ 7, A. St./ 10, G. G., 25, G. B.) nach Beendigung derselben. Eine Patientin mußte in eine andere Klinik verlegt werden. Die Komplikationen standen nicht mit der Osteoporose in Zusammenhang.

Die Tagesdosis betrug 60 mg Natrium-Fluorid, (3 x 20 mg zu den Mahlzeiten). Das entspricht einer reinen Fluor-dosis von 27 mg/die. Die Gesamtdosis nach 45 Wochen beträgt 18,9 g Natrium-Fluorid, entsprechend 8,5 g Fluor. Eine konstante Kalzium-Dosis wurde nicht gegeben. Die Patienten erhielten eine normale Krankenhauskost. Bis auf Insulin oder orale Antidiabetika erhielten die Patienten keine Medikamente, insbesondere nicht Hormonpräparate oder heparähnliche Medikamente.

Einige Patienten waren bettlägerig, wurden aber durch intensive krankengymnastische Behandlung mobilisiert. Der Behandlungszeitraum umfaßt 45 Wochen vom 18. 3. 68 bis zum 27. 1. 69. Röntgenologische Substanzanalysen wurden bei Therapiebeginn bzw. 4 Wochen danach, nach 15 - 16 und 45 - 47 Wochen angefertigt. Bei neun der 28 Patienten konnte die Untersuchung aus den oben genannten Gründen nicht zu Ende gebracht werden. Von fünf Patienten liegt ein weiteres Untersuchungsergebnis nach 73 Wochen vor, wobei auch diese Patienten nur 45 Wochen behandelt wurden. Beschwerden von Seiten der Osteoporose bestanden kaum. Stärkere oder anhaltende Schmerzen wurden nicht geklagt. Die Behandlung wurde gut vertragen. Es traten keine Beschwerden von Seiten des Intestinaltraktes, Gelenkschmerzen oder andere Nebenerscheinungen auf.

e) Untersuchungsergebnisse

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der röntgenologischen Substanzanalysen der LWS aufgeführt. Aus dem Hydroxylapatitgehalt in mg/ml wurde der Grad der Knochenentkalkung in % der mittleren Altersnorm berechnet (Tab. 2). Gleichzeitig wurde der Schweregrad der Osteoporose bestimmt (s. S. 3). In Abb. 8 sind die Ergebnisse der Patienten in % der mittleren Altersnorm dargestellt bis auf die 5 Patienten, welche nach 73 Wochen noch einmal nachkontrolliert werden konnten. Diese sind gesondert in Abb. 9 aufgezeichnet. Es zeigt sich, daß der Hydroxylapatitgehalt meist nur geringe Veränderungen erfährt.

Ins Auge springend ist die massive weitere Entkalkung bei F. M., Nr. 26, von einem schon relativ niedrigen Ausgangswert (200 mg/ml) auf einen Wert (175 mg/ml), der unter der Frakturgrenze liegt. Dementsprechend waren Fischwirbelbildungen nachweisbar. Trotzdem konnte die Patientin ohne stärkere Beschwerden und gehfähig nach Hause entlassen werden. Offenbar hat hier die Messung zufällig die erste Phase der Osteoporose (vgl. S. 6) erfaßt.

Eine andere Patientin (Nr. 6, L.F.) erlitt bei einem Sturz mehrere Frakturen (Schenkelhals- und Oberarmfraktur). Sie verstarb vor Beendigung der Behandlung.

Bei den länger behandelten Patienten ist insgesamt eine leichte Zunahme des Hydroxylapatitgehaltes zu erkennen. Diese Veränderungen sind so gering, daß sie im Einzelfall nicht zu einer Aussage berechtigen. In der Summe aller Messergebnisse jedoch ist ein deutlicher Trend in der Veränderung der Mineralisation im Sinne einer Rekalzifizierung erkennbar.

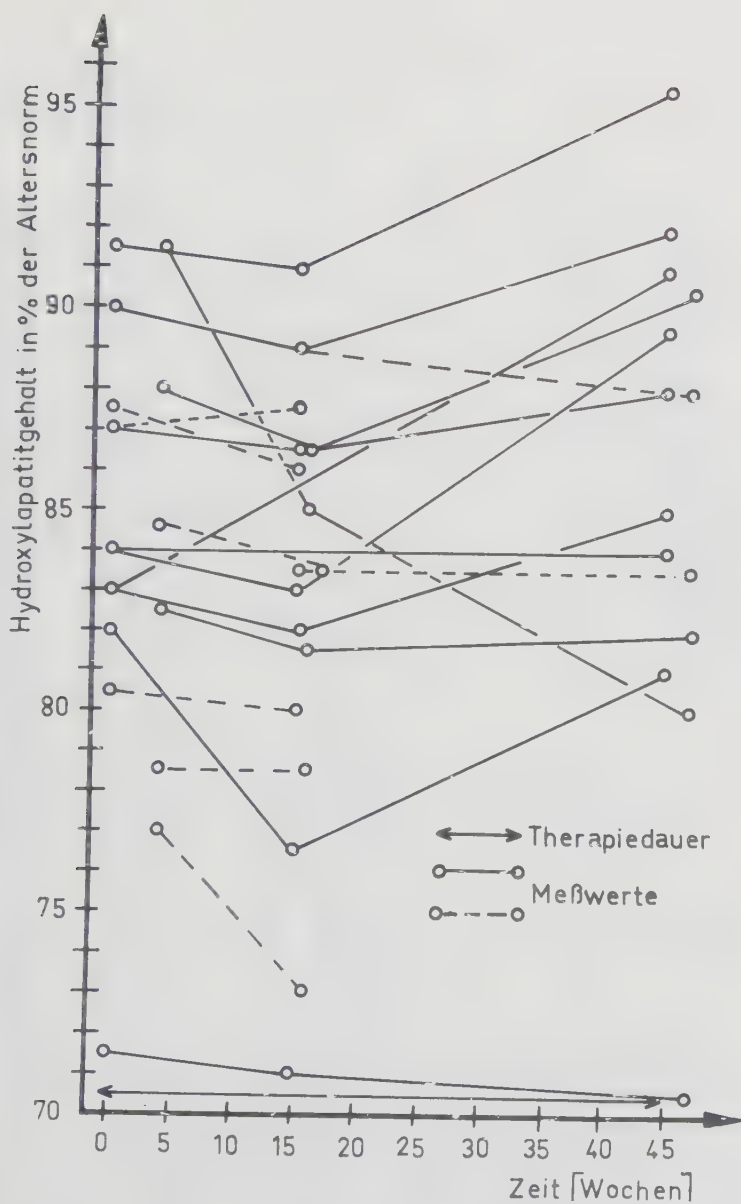


Abb. 8: Veränderung des Hydroxylapatitgehaltes an der Lendenwirbelsäule während der Behandlung mit Natriumfluorid.

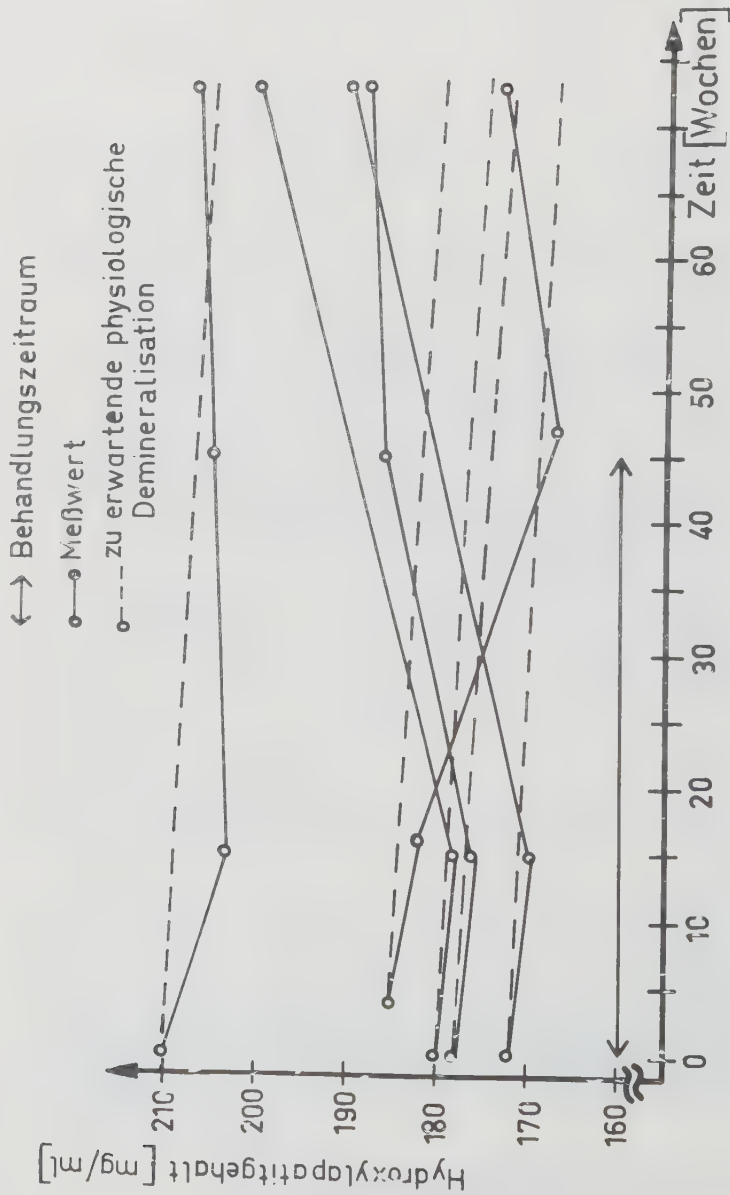


Abb. 9: Veränderung des Hydroxylapatitgehaltes an der Lendenwirbelsäule während und nach der Behandlung mit Natriumfluorid bei den fünf Patienten, welche nach 75 Wochen nachuntersucht werden konnten. Vergleich mit der zu erwartenden physiologischen Demineralisation.

VI. Ergebnisse anderer Untersucher in der Osteoporosebehandlung mit Natrium-Fluorid.

Seit der ersten Veröffentlichung über die Osteoporosebehandlung mit Natrium-Fluorid und dem Nachweis einer Kalziumbilanzverbesserung durch dieses Medikament von Rich und Ensink (52) liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Es wurden Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose behandelt, aber auch mit Morbus Paget und Plasmozytom.

In Tabelle 3 sind Patientenzahl, Art der Erkrankung, Behandlungsdaten und die Art der Nachweismethode einer Fluorwirkung zusammengefaßt. Dabei wurden der besseren Übersicht wegen die Osteoporose-Patienten, bei denen keine Grundkrankheiten angegeben wurden, unter "primärer Osteoporose" zusammengefaßt. Aus dem gleichen Grund wurde die Therapie-dauer auf Wochen umgerechnet und die reine Fluordosis des Natrium-Fluorid errechnet, welches allgemein als Medikament Verwendung findet.

2,2 mg Natrium-fluorid entsprechen 1mg Fluor. Auch die errechneten Gesamtdosen wurden als Fluordosen angegeben. Die Gesamtdosen sind nur in wenigen Arbeiten aufgeführt, erscheinen aber sehr aufschlußreich, wie später gezeigt werden wird.

Die Fluor-Dosierung wurde sehr unterschiedlich gehandhabt. Sie lag zwischen 22 und 75 mg/die.

Die zusätzliche Kalzium-Gabe konnte nur insoweit in der Tabelle aufgeführt werden als präzise Angaben darüber vorhanden sind. Teilweise wurde die Dosierung während der Therapie geändert, teilweise wurde während der Bilanzperioden eine andere Dosierung gewählt als während der übrigen Zeit, teilweise war die Dosis auch bei den einzelnen Bilanzperioden eines Patienten unterschiedlich.

Andere Untersucher legen für Bilanz-Untersuchungen nicht nur Wert auf eine konstante Kalzium-Dosis, sondern auch auf konstante Werte der täglichen Kalorien-, Fett-, Stickstoff- und Phosphat-Aufnahme.

Einige Patienten erhielten neben Natrium-fluorid weitere Medikamente (53, 54, 4, 9, 10, 43, 8).

Die drei Patienten mit einer Steroid-Osteoporose wurden wegen ihrer Grunderkrankung weiterhin mit Cortisonpräparaten behandelt. Ein Patient mit primärer Osteoporose (54) erhielt weiterhin - wie seit Jahren vor Therapiebeginn - Testosteron.

Erkrankungsart u. Pat.-Zahl			Behandlungsdaten					Art der durchgeführten Untersuchungen										Bem.			
Untersucher	Patientenzahl	primäre Osteoporose	Steroidosteoporose	Morbus Paget	Plasmozytom	andere Krankheiten	Therapiedauer (Wochen)	FLUOR Gesamtdosis (g)	FLUOR Tagesdosis (mg/die)	KALZIUM Tagesdosis (mg/die)	andere Medikamente	Fluor-Bilanz-U.	Kalzium-Bilanz-U.	Röntgen-U.	Chemische-U.	Histologische-U.	Isotopen-U.	Blutchemische-U.	alkal. Phosphatase	Parathyreoidea	k=konstant keine Mengen- angaben
52	7	6	1	1	1	14=20	14=20	ca.6	60	k		+	+						+		
53	6	4	1	1	1	5=75	5=75	1,7=25	40=75	k	✗	+	+	+				+	+		
54 (=53) (1) (1)						122	122	36,5	40=50	812	✗	+	+	+				+	+		
4	30	26		3		1Th 8=104	1Th 8=104	1,5=26	22=66	1000=1100	✗		+	+	+	+	+	+	+		
9	2		1			1M 61=65	1M 61=65	19,2=225	45	3600	✗			+							
10	8			8		26=78	26=78	12=30	45=65	900=1800	✗	+	+	+		+					

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Erkrankungsart u. Pat.-Zahl				Behandlungsdaten				Art der durchgeführten Untersuchungen				Bem.									
Untersucher	Patientenzahl	primäre Osteoporose	Steroidosteoporose	Morbus Paget	Plasmozytom	andere Krankheiten	Therapiedauer (Wochen)	FLUOR Gesamtdosis (g)	FLUOR Tagesdosis (mg/die)	KALZIUM Tagesdosis (mg/die)	andere Medikamente	Fluor-Bilanz-U.	Kalzium-Bilanz-U.	Röntgen-U.	Chemische-U.	Histologische-U.	Isotopen-U.	Blutchemische-U.	alkal. Phosphatase	Parathyreoidea	
43 (=7)	(1)				(1)		52	ca. 10	27	450=700	X	+	+	+	+	+	+	+	+	+	X Testos- teron 200mg/die +Dextro- propoxy- phene
7	5				5		48=138	12,6=38,4	18=27	K			+	+	+	+					
24	3			3			4=9	0,7=1,6	27	680=975			+			+			+		
60	16			16			bis 52	bis 15	27	1200=1300			+				+				
8	1		1				60	ca. 20	45	X	X	+	+	+	+	+			+		X 20 Lässer Milch X Cortison 15=20 mg
38	9	8		1			3=6	0,6 - 2,3	27=54	600=1500							+		+		
51	16	10		2	2	2r0	3=25 4=8	1 - 12	30=45	1000=2000			+			+			+		
37	8	6			1	1or	11=70 12 15	1 - 20	10=45	K				+		+					
56	4	4					16=52		54	3800		+	+								

116 64 3 27 27 5

1 Th= 1 Pat. mit Osteoporose bei Thyreotoxikose
1 M= 1 Pat. mit Osteoporose bei Malabsorptionsyndrom

Plasmozytom-Patienten erhielten meist - ebenfalls als Fortsetzung der früheren Therapie - alkylierende Substanzen und Androgene (10).

Die angewendeten Nachweismethoden wurden mit einem + gekennzeichnet. Nicht immer wurde jede Untersuchung bei allen Patienten durchgeführt. Bei Bernstein und Cohen (4) gelten Bilanzuntersuchungen nur für 20 der 30 Patienten. Die Parathyreoidea wurde histologisch bei drei Patienten untersucht. Isotopen-Untersuchungen der Parathyreoidea (Selen-Methionin-Scan) fanden bei diesen und weiteren drei Patienten Anwendung.

Insgesamt sind 116 Patienten in der Tabelle zusammengefaßt. Dabei ist berücksichtigt, daß in den Arbeiten 54 und 53 jeweils ein Patient eingehender beschrieben wird, der im größeren Zusammenhang (43 und 7) ebenfalls aufgeführt ist. Für weitere Patienten war nicht zu ersehen, daß sie in 2 Veröffentlichungen erscheinen.

Zur Beurteilung des Fluorid-Effektes wurden zahlreiche Untersuchungsmethoden angewendet.

Neben einer Fülle blutchemischer Untersuchungen (s. S. 23) wurden Fluorid- und Kalzium-Bilanzuntersuchungen, histologische Untersuchungen (Beckenkamm- und Rippenbiopsie), chemische Analysen der Knochenproben, Röntgenuntersuchungen - auch densitometrische - und Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen (^{45}Ca . und ^{47}Ca .; Selen-Methionin) durchgeführt.

Histologische Untersuchungen der Parathyreoidea liegen von drei Patienten vor (4).

Es soll eine Übersicht über die vorliegenden aufgeschlüsselten Einzelergebnisse gegeben werden, um Übereinstimmendes und Widersprüche aufzuzeigen.

- a) Blutchemische Untersuchungen
(mit Ausnahme der alkalischen Phosphatase).

Folgende Werte wurden bei den einzelnen Untersuchern vor und während der Therapie kontrolliert (s. Tab. 3):

- 1.) Serum-Kalzium-Spiegel
- 2.) Serum-Phosphat-Spiegel
- 3.) Elektrophorese
- 4.) Elektrolyte
- 5.) Lipase
- 6.) Lactal-Dehydrogenase
- 7.) S G O T
- 8.) Amylase
- 9.) Latex-Fixations-Test
- 10.) Saure Phosphatase
- 11.) Kaphalin-Flockungs-Test
- 12.) Thymol-Test
- 13.) Serum-Harnstoff
- 14.) Creatinin-Clearence
- 15.) Blutzucker
- 16.) Blutbild (mit Leukozyten und Differential-BB)
- 17.) Haematokrit
- 18.) Bromsulphthalein-Test
- 19.) Harnsäure
- 20.) Retikulozyten
- 21.) Bilirubin
- 22.) Cholesterin

Darüberhinaus wurden Urinbefund und EKG kontrolliert.

Übereinstimmend wird berichtet, daß sich in diesen Werten keine wesentlichen Veränderungen als Therapiefolge einstellen.

b) Die alkalische Serumphosphatase

Von den 50 Patienten mit einer Osteoporose, die einen normalen Phosphatase-Wert vor Therapiebeginn aufwiesen, und die im Hinblick auf eine mögliche Veränderung dieser Werte blutchemisch untersucht wurden, war bei 10 Patienten die alkalische Phosphatase vorübergehend erhöht (Tab. 4). Die Erhöhungen wurden zwischen 8- und 20-wöchiger Behandlung gefunden. Acht Patienten wurden so kurz behandelt (3 - 6 Wochen) (38), daß eine Erhöhung möglicherweise erst später auftreten wäre. Bei einem Patienten (54) ist das Intervall von 30 Wochen zwischen den Untersuchungen so groß, daß eine zwischenzeitliche Erhöhung möglicherweise nicht erfaßt werden konnte.

Reutter und Siebenmann (51) behandelten 10 Osteoporose-Patienten und stellten ein Diagramm auf (Abb. 10), welches bei 3 Patienten nach 11 - 13 Wochen einen deutlichen Anstieg der alkalischen Phosphatase zeigt. Die übrigen 7 Patienten wurden nicht so lange behandelt. Durch die Art der Darstellung entsteht der Eindruck, ein Anstieg der alkalischen Phosphatase sei auch bei den übrigen nicht so lange behandelten Patienten zu erwarten.

Wir sehen diese Schlußfolgerung als nicht berechtigt an.

In der ersten Untersuchung, die sich mit der Natrium-Fluorid-Therapie befasst (Rich und Ensink, 52), findet sich die Aussage, bei "einigen" der 6 Patienten sei die alkalische Phosphatase vorübergehend erhöht gewesen. In die Tabelle 4 wurden deshalb zwei Patienten in die Rubrik "vorübergehende Erhöhung der alkalischen Phosphatase" eingesetzt.

Bei Bernstein und Cohen (4) wird im Hinblick auf die alkalische Phosphatase für die Patienten mit primärer Osteoporose ebenfalls nur festgestellt, daß bei normalem Ausgangswert drei der fünf mit 44 mg F/die behandelten Patienten eine gelegentliche Erhöhung aufwiesen. Die Behandlungsdaten der ins-

gesamt 20 Patienten sind sehr unterschiedlich (Therapiedauer 2 - 12 Monate, Fluordosis 22 - 44 mg/die).

Von einem dieser Patienten (Osteoporose bei Thyreotoxikose) sind die alkalischen Phosphatase-Werte in einem Diagramm abgebildet, welches in Abb. 11 übernommen ist. Hier kommt es innerhalb von 20 Wochen zu einem langsamen Anstieg der alkalischen Phosphatase von 8 auf 13 B. U.

Erstaunlich ist die Übereinstimmung dieser Werte mit dem Diagramm eines Plasmozytom-Patienten (Neer et al.) (43) (Abb. 12), bei welchem es ebenfalls bis zur 20. Woche zu einem erheblichen Anstieg der alkalischen Phosphatase kommt. Während der fortgeführten Therapie normalisierten sich die Fermentaktivitäten bei diesem Patienten innerhalb 30 Wochen. Wegen seiner Grunderkrankung erhielt der Patient neben Natrium-fluorid weiterhin (wie vor der Therapie) Testosteron und alkylierende Substanzen.

Die von Rich et al. (53) gemessenen Werte der alkalischen Phosphatase und die Zeitpunkte der Untersuchungen zeigt Abb. 13. Bei einem dieser Patienten wurde die Therapie nach 5 Wochen für mehr als 1/2 Jahr unterbrochen und dann erneut für 35 Wochen fortgeführt. Jedesmal erhöhte sich die alkalische Phosphatase von 5,7 auf 7,4 K.A.U. Die Veränderungen bei diesem und den vier anderen Patienten sind nicht sehr ausgeprägt. Es liegen keine Kontrollergebnisse zwischen 9. und 32. Woche vor. Eine vorübergehende Erhöhung der Fermentaktivitäten in dieser Zeit wäre nicht erfaßt worden. Die oben beschriebenen Veränderungen fallen aber gerade in diese Zeitspanne.

Bei 5 Patienten mit Morbus Paget (Tabelle 5) war die alkalische Phosphatase vor und während der Therapie erhöht. Von einem Patienten sind die Werte in Abb. 13 aufgezeichnet. (53). Bei 3 Patienten war sie normal. Eine eindeutige Veränderung der alkalischen Phosphatase während der Therapie wird nicht beschrieben.

Tabelle 4

Alkalische Phosphatase bei Osteoporose

Unter- sucher	Patientenzahl in der Unter- suchung	Patientenzahl mit vorüber- gehender Er- höhung der alk. Phosph.	Therapie- dauer	Bemerkungen
52	6 (davon 1 Pat. mit Steroid=0)	"einige", 2	ca. 15 Wo.	
53	5 (davon 1 Pat. mit Steroid=0)	2	9-75 Wo.	
54 (=53)	(1)	(0)	122 Wo.	Kontroll-Unter- suchung alle 30Wo.
4	19	3	8-52 Wo.	
4	1 Pat. mit O. bei Thyreotoxi- kose	zunehmend stärker pos. alkal.Phosph.	20 Wo.	s. Abb.Nr. 11
8	1 Pat. mit Steroid=0.	Erhöhung der alk. Phosph. vor u. während d. Therap.	34 Wo.	
38	8	0	3-6 Wo.	
51	10	3	5-24 Wo.	

Summe:

50

==

10

==

Tabelle 5.

Alkalische Phosphatase bei Morbus Paget

Unter- sucher	Patientenzahl in d. Unters.	alkal. Phosphatase vor u. während der Therapie ohne wesentl. Verände- rung		Therapiedauer
		erhöht	normal	
52	1		1	ca. 15 Wochen
53	1	1		55 Wochen
24	3	3		7-12 Wochen
38	1	1		3-6 Wochen
51	2		2	3,5-8 Wochen
Summe:	8	5	3	

Alkalische Phosphatase bei Patienten mit renaler Osteopathie

51	2	Erhöhung der alkalischen Phosphatase vor und während der Therapie
----	---	--

Alkalische Phosphatase bei Plasmozytom

43	1	Vorübergehende Erhöhung während der Therapie	52 Wochen (s. Abb. nr. 12)
----	---	---	----------------------------------

Veränderungen der Werte für die
alkalische Phosphatase während der Therapie
mit Natriumfluorid

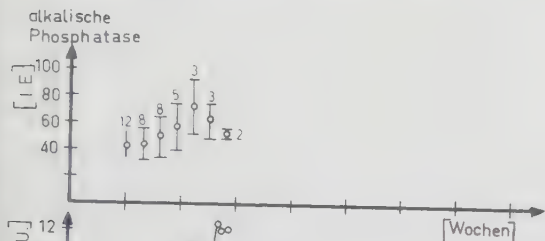


Abb. 10: Alkalische Phosphatase - Durchschnittswerte und Standardabweichungen bei 10 Patienten mit Osteoporose und 2. Pat. mit Morbus Paget. (nach Reutter und Siebenmann) (51)

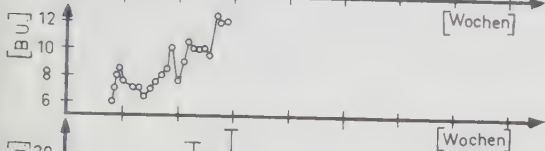


Abb. 11: Alkalische Phosphatase bei einem Pat. mit Osteoporose bei Thyreotoxikose. (nach Bernstein u. Cohen) (4)

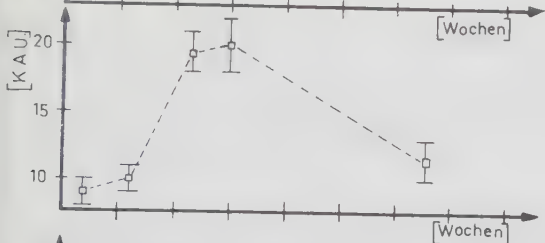


Abb. 12: Alkalische Phosphatase bei einem Pat. mit Plasmocytom. (nach Neer et al.) (43)

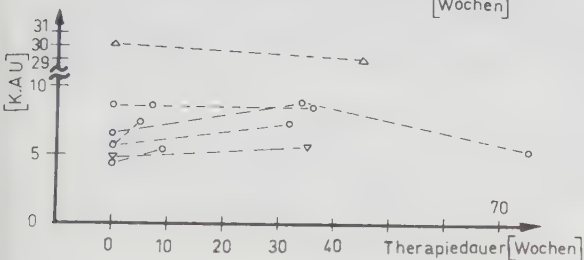


Abb. 13: Alkalische Phosphatase bei vier Pat. mit primärer Osteoporose, einem Pat. mit Steroidosteoporose und einem Pat. mit Morbus Paget. (nach Rich et al.) (53)

Ebenfalls erhöht war die alkalische Phosphatase vor und während der Therapie bei zwei Patienten mit renaler Osteopathie (51).

Die alkalische Phosphatase wird u. a. auch in Osteoblasten gefunden. Ein vermehrter Knochenumbau geht mit einer E_T -Erhöhung dieses Fermentes einher. Deshalb wird eine Erhöhung derselben während der Natrium-Fluorid-Therapie als Ausdruck einer Knochen-Matrix-Bildung und somit als Therapie-Erfolg gewertet (51).

Ergebnis bei der Untersuchung der alkal. Serumphosphatase:

- 1.) Von 50 untersuchten Osteoporose-Patienten mit normalem Ausgangswert war die alkalische Phosphatase bei 10 Patienten vorübergehend erhöht.
- 2.) Diese Erhöhung lag zwischen der 8. und 20. Woche.
- 3.) Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase wird als Ausdruck einer vermehrten Knochen-Matrix-Bildung gewertet.
- 4.) Bei einem Patienten mit Plasmozytom kam es ebenfalls zu einer Erhöhung. Bei den Patienten mit Morbus Paget ergab sich keine Veränderung der teilweise erhöhten Ausgangswerte.

c) Fluor-Bilanzuntersuchungen

Fluor-Bilanzuntersuchungen finden sich bei Rich et al. (53), (54), Neer et al. (43) sowie Rose (56), (s. Tab. 3).

Die F-Resorption unmittelbar nach Therapiebeginn liegt nach diesen Bilanzen zwischen 30 % und 80 %, wobei der höhere Prozentsatz bei niedrigerer Tagesdosis gefunden wurde. (Abb. 14).

Shambaugh et Petrovic (59) geben an, Fluor werde bis zu 97 % im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Nahezu die Hälfte wird über die Nieren wieder eliminiert. (1).

Rose (56) fand eine Retention von 42 % der oral gegebenen Fluor-Dosis bei 52 mg F/die, macht aber keine genaueren Angaben über Zeitpunkt und Dauer der Fluor-Bilanzuntersuchungen, so daß ein graphischer Vergleich nicht möglich ist.

Die wenigen Untersuchungen reichen für eine verbindliche Aussage nicht aus. Besonders würden die Resorptionsverhältnisse nach längerer Behandlung interessieren. Nach Beendigung der Therapie wird Fluor wieder ausgeschieden. Rich (54) bestimmte die Menge des ausgeschiedenen Fluor mit 7-10 mg/die nach Beendigung der 122-wöchigen Therapie. Die Gesamtdosis betrug zu diesem Zeitpunkt 36,5 g Fluor, wovon ca. 10 g resorbiert und nicht wieder ausgeschieden sein werden, wenn man eine mittlere F-Resorption von 20 % - 30 % zugrunde legt (Abb. 14).

Bei einem anderen Patienten fand die gleiche Autorengruppe (53) nach 30 Wochen Therapie nur noch eine F-Resorption von 6 %. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Untersuchungsergebnis von Carbone et al. (7) überein.

Hier ergab sich bei chemischen Untersuchungen von Beckenkamm-Knochenproben zweier Patienten (mit Plasmozytom), daß 89 % bzw. 98 % des Fluorgehaltes, der nach 16 Therapiemonaten im Knochen gefunden wurde, bereits nach 4 Monaten nachweisbar war.

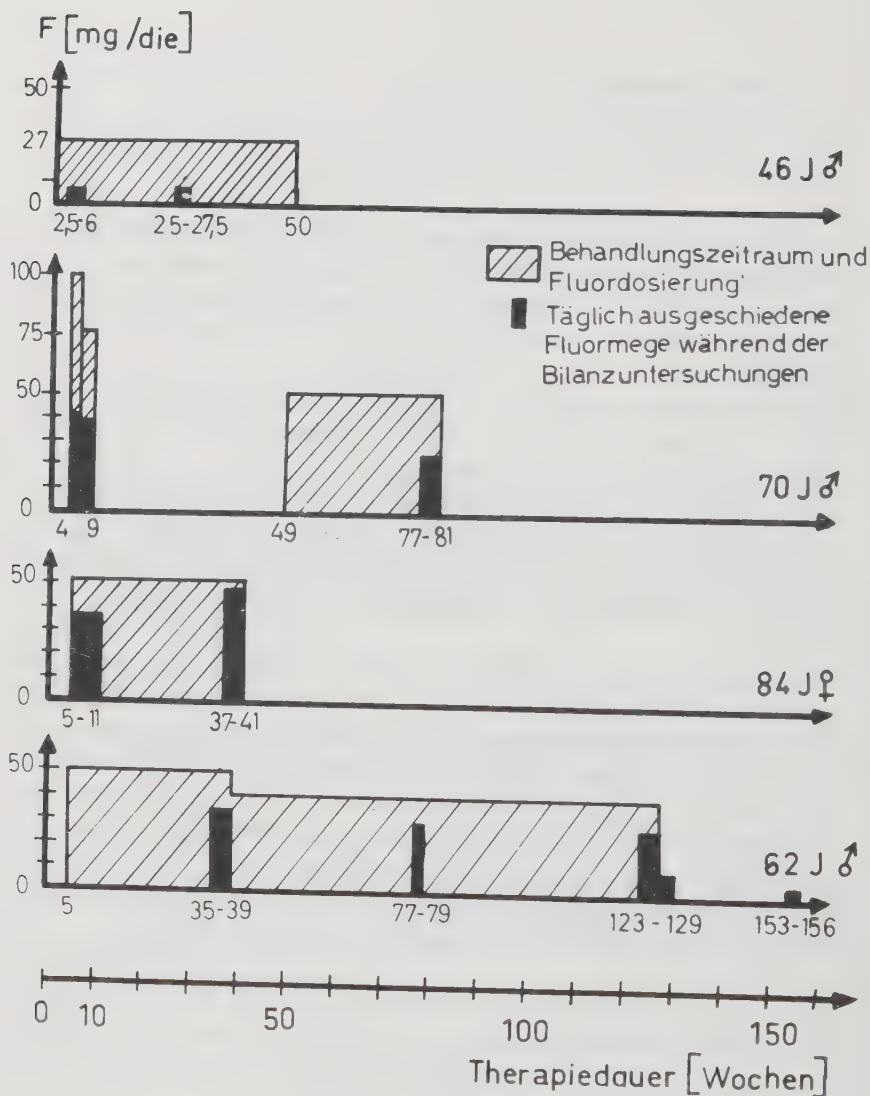


Abb. 14: Fluorbilanzuntersuchungen. Die Ergebnisse einzelner Untersucher sind graphisch dargestellt. Die im Körper der Patienten retinierten Dosenschwanken bei Therapiebeginn zwischen 80% und 30%.

Daraus wäre zu entnehmen, daß die Fluor-Resorption individuell sehr verschieden oder von anderen, nicht bekannten Umständen stark abhängig ist.

Der normale Fluorgehalt des Knochens bei mäßiger Trinkwasser-Fluoridierung beträgt 0,05 % - 0,15 % F/Trockensubstanz (4).

Cass et al. bestimmten den Fluorgehalt des Knochens nach 12 Monaten Therapie. Er betrug 0,6 %. Bernstein und Cohen (4) ermittelten einen F-Gehalt von 0,3 % - 0,8 % bei 15 Patienten, die bis zu einem Jahr behandelt waren. Der Fluorgehalt des Knochens hatte auf das 2 - 5fache zugenommen.

Ergebnis der Fluor-Bilanzuntersuchungen

- 1.) Die Fluor-Retention beträgt bei Therapiebeginn 30 % - 80 % der oral gegebenen Dosis.
- 2.) Der Fluor-Gehalt des Knochens wird während der Therapie meßbar größer.
- 3.) Zwei Patienten mit Plasmozytom hatten nach 4 Monaten nahezu das Maximum des Fluorgehaltes eingelagert, der nach 16 Monaten nachweisbar war.
- 4.) Nach Beendigung der Therapie wird Fluor langsam wieder ausgeschieden.

d) Kalzium-Bilanzuntersuchungen

Kalzium-Bilanzuntersuchungen wurden von zahlreichen Autoren durchgeführt (52, 53, 54, 4, 10, 43, 24, 50, 8, 51, 56) (s. Tab. 3). Es wurden meist zwei längere Untersuchungsperioden, eine vor, eine nach Therapie festgelegt.

Bei sehr unterschiedlich langer Therapiedauer, welche einzelne Autoren wählten, (6 - 122 Wochen) wechselt auch das Intervall zwischen diesen beiden Bilanzen. Ebenso uneinheitlich ist die Länge der Bilanzperioden. Sie dauern zwischen 8 Tagen und 4-5 Wochen.

Higgins et al. (24) halten es für nicht vertretbar, die Bilanzuntersuchungen zu unterbrechen und kontrollierten sie fortlaufend während der Therapiedauer von 7 - 12 Wochen. Neer, Zipkin et al. (43) bestimmen die Kalzium-Bilanz bei einem Patienten mit Plasmozytom in fünf Bilanzperioden von jeweils 18 - 20 Tagen.

Von den in Tabelle 6 zusammengestellten 38 Osteoporose-Patienten wird bei 29 eine verbesserte Kalzium-Bilanz beschrieben. Sieben zeigten keine Veränderung, drei verschlechterten sich. Die Höhe der Bilanz-Verbesserung errechnet sich aus der Differenz zwischen der mittleren Tagesbilanz der ersten und der letzten Untersuchung. Bei der Differenz ist nicht berücksichtigt, ob die Ausgangsbilanz vor Therapiebeginn negativ, ausgeglichen oder positiv war. Eine weiterhin negative Kalzium-Bilanz, welche vor Therapiebeginn stärker negativ war, wird als verbesserte Kalziumbilanz beschrieben.

Alle Untersucher fanden wenigstens in Einzelfällen eine verbesserte Kalzium-Bilanz bis auf Rose (56), der bei seinen vier Patienten selbst nach 12-monatiger Therapie keine Verbesserung feststellen konnte. Es muß vermutet werden, daß die Kalzium-Bilanz einiger Patienten durch die Behandlung nicht beeinflusbar ist, wie dies besonders eindrucksvoll

die drei Patienten zeigen, die unter der Therapie eine weitere Bilanz-Verschlechterung erfahren (Tab. 6, 53 und 4)!

Ein Patient mit stark verbesserter und deutlich positiver Kalzium-Bilanz nach 122 Wochen Therapie (54) wurde 30 Wochen nach Abschluß der Behandlung erneut im Hinblick auf seine Kalzium-Bilanz untersucht. Diese war mit -2 mg Ca/die negativ. Von einer ebenfalls negativen Tagesbilanz vor Therapiebeginn in Höhe -64 mg Ca/die hatte sich diese auf + 164 mg Ca/die gebessert.

(Der Patient erhielt - wie seit Jahren vorher - außerdem Testosteron.)

Im Gegensatz zu dieser sehr eingehenden Studie muß die Aussagekraft anderer Untersuchungen sehr zurückhaltend beurteilt werden.

Reutter und Siebenmann (51) behandelten ihre Patienten nur wenige Wochen. Die Untersuchung beinhaltet 16 Patienten. Bilanzen werden nur von vier Patienten abgebildet, wobei die Therapiedauer 2 1/2 - 9 Wochen umfaßt.

Nun ist bekannt, daß eine hoch dosierte Kalzium-Therapie kurzfristig zu einer Kalzium-Retention führen kann, ohne auf längere Sicht eine Verbesserung der Bilanz zu bewirken. Eine Therapiedauer von wenigen Wochen scheint für eine verlässliche Aussage zu kurz, zumal möglicherweise erstmals im Zusammenhang mit der Behandlung höhere Calcium-Dosen gegeben wurden. Die Kalzium-Dosierung wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Nicht immer ist gewährleistet, daß während der Bilanz-Perioden die gleiche Kalzium-Menge gegeben wurde wie während der Therapie. So gibt Cass et al. (8) die Kalzium-Dosis mit "zwei Gläsern Milch täglich" an, verwendet aber während der 5 Tage dauerenden Bilanz-Perioden 1 100 mg Kalzium/die. Cohen (10) unterbricht die orale Kalzium-Therapie einen Monat vor der zweiten Bilanzstudie. Eine Erhöhung der Kalzium-dosis während der Bilanzuntersuchung gegenüber der übrigen Zeit kann zu erheblichen Fehlern führen, da diese Bilanz-Periode unberechtigt als repräsentativ für das ganze Therapie-Intervall angesehen wird.

Gar nicht berücksichtigt wurde bisher auch das unterschiedliche Patientengut. Von der primären Osteoporose im jugendlichen Alter (17-j, ♀, (4) bis zur senilen Osteoporose einschließlich der zwei Patienten mit Steroid-Osteoporose reicht das Spektrum der Patienten.

Trotzdem legen die Ergebnisse die Vermutung nahe, daß bei der Mehrzahl der Patienten eine Verbesserung und sogar eine positive Kalzium-Bilanz zu erzielen ist.

Auch bei Patienten mit Plasmozytom und mit Morbus Paget wurden Bilanzuntersuchungen durchgeführt. Bei allen vier Plasmozytom-Patienten war die Kalzium-Bilanz nach einem Jahr verbessert (Tab. 7). Bei einem Plasmozytom-Patienten kam es innerhalb 52 Wochen von einer nahezu ausgeglichenen zu einer zunehmend positiven Kalzium-Bilanz (43) bis + 120 mg Ca/die.

Von 15 Patienten mit Morbus Paget weisen 10 eine Verbesserung und 5 keine Veränderung der Kalzium-Bilanz auf. Kein Patient zeigte eine Verschlechterung (Tab. 8).

Die deutlichste Verbesserung in der Bilanz findet sich bei einem Patienten mit Osteoporose bei Thyreotoxikose (4). Die ursprünglich schon positive Kalzium-Bilanz (+50 bis 200 mg Kalzium/die) verbesserte sich innerhalb von 20 Wochen weiter (+800 bis 11 000 mg Kalzium/die). Aus den in dieser Arbeit angegebenen Bilanzen errechnet sich eine Kalziumaufnahme von ca. 75 g Kalzium in 20 Wochen. Der normale Kalzium-Gehalt des Organismus beträgt etwa 1 000 g., 75 g entsprechen 7,5 % des gesamten Körper-Kalziums. In einem solchen Fall ist es wichtig, durch eingehende Röntgenuntersuchungen, aber auch durch histologische Untersuchungen sich über den Verbleib so großer Kalziummengen Klarheit zu verschaffen oder aber die Bilanzuntersuchungen auf ihre Verlässlichkeit zu überprüfen. Über den gleichen Patienten wurde oben schon im Kapitel VI, b (im Zusammenhang mit der erhöhten alkalischen Phosphatase) berichtet. Röntgenaufnahmen und histologische Untersuchungen dieses Patienten werden nicht erwähnt.

Tabelle 6

Veränderungen in der Kalziumbilanz während der Natriumfluorid-Therapie bei Osteoporose-Patienten

Untersucher	Patientenzahl (Gesamt)	Patienten mit Bilanzänderung	Höhe (mg. Ca./ die)	Zahl der Bilanz- Perioden	Dauer der Bilanz- Perioden (Wo)	Therapiedauer (Wo)	Dosierung (mg F/die)	Bemerkung
52	6	6+	"pos"	2=3	4=10	14=20	60	Initial geringere Dosierung. Keine Angabe, bei welchen Patienten sich die Bilanz wie stark verändert hat.
53	5	3+ 10 1=	+138 + 5 = 40	2=3 2 2		30=75 9 31	40=75	vor Therapie =260mg Ca/die, nach Therapie =300mg Ca/die
54 (=53)	(1)(1+)		+172	4alle 30Wo.	3=5	122	50=40	30 Wochen nach Therapie wieder negat. Ca.=Bilanz
4	19	16+ 10 10	+83=364 + 7	2 2	2=9 meist 3	8=52 26	22=66	Stark verbesserte Ca.=Bilanz bei einem Patienten mit Osteoporose bei Thyreotoxikose.
		2=	=70=100	2		26=52		
8	1	1+	+250	2	2=3	39	45	Steroid-Osteoporose
51	3	2+	+300	1=2	3=4	4=11	34=45	
		10		1	5	5	45	Wechselnd Verbesserung und Verschlechterung
56	4	40		2=3	2=10	16=52	bis 54	

Summe: 38 20 +
7 6
3 =
=====

T a b e l l e 7

Veränderungen in der Kalziumbilanz während der Natriumfluorid-Therapie bei Plasmozytom-Patienten

Untersucher	Patientenzahl (gesamt)	Pat. mit Bilanzenveränderung	Höhe der Bilanzänderung (mg Ca/die)	Zahl der Bilanzperioden	Dauer der Bilanzperioden (Wochen)	Therapiedauer (Wochen)	Dosis (mg F/die)	Bemerkungen
10	3	3 +	"stark pos"	2		52	45-65	Ein vierter Patient hatte ohne Kontrollbilanz nach 1 Jahr Therapie eine stark positive Kalziumbilanz.
43	1	1 +	+ 131	4	3	52	27	

Summe: 4 4 +
=====

T a b e l l e 8

Veränderungen in der Kalziumbilanz während der Natriumfluorid-Therapie bei Patienten mit Mohs Paget.

Untersucher	Patientenzahl	(gesamt) Pat. mit Bilanz- Veränderung	Höhe der Bilanz- änderung (mg Ca./die)	Zahl der Bilanz- perioden	Dauer der Bilanz- perioden (Wochen)	Therapiedauer (Wochen)	Dosierung (mg F/die)	Bemerkungen
52	1	1 +	+ 200	2=3	6=10	20	60	
53	1	1 +	+ 109	2	5=6	52	60	
43	1	1 +	+ 115	5	3=4	52	27	
24	3	3 Ø		1	7=12	7=12	27	ständige Bilanz
50	8	6 + 2 Ø	+ 200 "pos"	2	1	8=12	60	3 Bilanzen, welche vor Therapie negativ waren (200 bis =300 mg/die), wurden nach Therapie positiv. Von 3 vor Therapie positiven Bilanzen wurden 2 stärker positiv, eine negative und eine positive Bilanz blieben unverändert.
51	1	1 +	"pos"	1	3	3	34	
Summe:	15	10 + 5 Ø						

Ergebnis der Kalziumbilanzuntersuchungen:

- 1.) Nach Behandlung mit Natrium-Fluorid fand sich bei 43 von 57 untersuchten Patienten eine Verbesserung der Kalzium-Bilanz, sowohl bei Osteoporose als auch bei Plasmozytom und Morbus Paget.
- 2.) Bei 3 Osteoporose-Patienten verschlechterte sich die Kalzium-Bilanz unter der Therapie.
- 3.) Auch eine verbesserte Kalzium-Bilanz kann negativ bleiben.
- 4.) Häufig war bei längerer Therapie und mehreren Bilanzperioden eine zunehmende Verbesserung der Bilanz zu verzeichnen (53, 54, 43), die sich nach Beendigung der Therapie bei einem Patienten wieder verschlechterte (54).

Bei weiteren Kalzium-Bilanz-Untersuchungen sollten die einzelnen Untersuchungsperioden nicht zu kurz und nicht zu selten gewählt werden. Eine durchgehende Bilanzbestimmung wird sich nur selten durchführen lassen. Als günstig erscheint alle 2 - 3 Monate eine Untersuchung über ca. 3 Wochen. Die Behandlung sollte wenigstens einen Zeitraum von 1 Jahr umfassen. Die Fluor- und Kalziumdosis sollten durchgehend konstant gehalten werden.

e) Histologische Untersuchungen

Histologische Vergleichsuntersuchungen erfolgten im allgemeinen anhand von Beckenkammbiopsien, welche nur vor und nach Therapie entnommen wurden (nach Therapie auf der Gegenseite). Selten wurden auch Rippenbiopsien durchgeführt (einige Patienten bei 7, 8, 51, 37). Der Beckenkammbiopsie wurde der leichten Durchführbarkeit und der relativ geringen Belastung des Patienten wegen der Vorzug gegeben. Gleichzeitig wird betont, daß dieser Skelettabschnitt nicht absolut repräsentativ ist und auch physiologischerweise Seitendifferenzen aufweist. Bei Osteoporose-Patienten berichten die Autoren (4, 8, 51) über eine vermehrte Osteoidbildung und eine Verdickung der Trabekelstruktur als Folge der Fluor-Therapie. Kuhlencordt (37) spricht neben der vermehrten Osteoidbildung von einer Spongiosa- und Kompakta-verdickung. Wichtig ist die Feststellung, daß die teilweise stark verbreiterten Osteoidsäume nach längerer Therapie weniger ausgeprägt erscheinen (37). Dafür tritt später eindeutig Knochenneubildung auf. Kuhlencordt folgert daraus, daß die zunächst neugebildete Grundsubstanz erst später verkalkt.

Bernstein und Cohen (4) beschreiben die oben erwähnten histologischen Veränderungen eingehend. Von den 30 Knochenproben stammen jedoch nur 6 Proben von 3 Patienten vor und nach Therapie. Die übrigen 24 stammen von unterschiedlichen Patienten.

Eine stärkere Osteoblastenaktivität sahen Reutter und Siebenmann (51) und Kuhlencordt (37), wobei Kuhlencordt besonders darauf hinweist, daß sich das angelagerte Osteoid durch die zahlreichen Osteoblasten von dem Osteoid bei der Osteomalazie unterscheidet. Rich und Ensinnk erschien (4, 8) dagegen die Osteoblastenaktivität vermindert; in Tabelle 9 sind Patientenzahl und Untersuchungsergebnisse für die Osteoporose zusammengestellt.

Nur 1 Patient war ohne nachweisbare histologische Veränderungen (37). Erste histologische Veränderungen werden schon nach 3 1/2 Wochen Therapie (51) erwähnt.

Bei den Patienten mit Plasmozytom und Morbus Paget (Tab. 10 und 11) wurden ähnliche histologische Veränderungen beobachtet. Higgins et al. (24) sahen nach vier Monaten keine Veränderungen bei einem Plasmozytom-Patienten. Neer, Zipkin und Carbone fanden den gleichen negativen Befund bei einem Plasmozytom-Patienten nach 12 Monaten. (43). Dieser Patient wurde 2 Jahre später von der gleichen Untersuchergruppe in einer anderen Arbeit (7) mit drei weiteren Patienten zusammen vorgestellt. Nach einer Therapie-dauer von 16 - 18 Monaten war es jetzt bei allen vier Patienten zu einem deutlichen histologisch nachweisbaren Effekt gekommen. Ein Patient wies erste Veränderungen nach 11 Monaten auf.

Ergebnis histologischer Untersuchungen:

- 1.) Als histologisch nachweisbarer Effekt infolge der Therapie ist die vermehrte Osteoid-Bildung zu werten. Dieses Osteoid unterscheidet sich von dem bei der Osteomalazie durch eine stärkere Osteoblastenaktivität oder durch eine verminderte Osteoklastenaktivität.
- 2.) Nach längerer Therapie kommt es zur Knochenneubildung, wobei die Trabekelstruktur verdickt, teilweise auch vergrößert wird.
- 3.) Es wird vermutet, daß der neu gebildete Knochen die Stelle des Osteoidseinnimmt.
- 4.) Von 36 untersuchten Patienten wiesen 21 histologische Veränderungen als Behandlungsfolge auf.
- 5.) Auf die Problematik der Beckenkamm- bzw. Rippenbiopsie wird eingegangen.

Histologische Veränderungen während der Natriumfluorid-Therapie bei Osteoporose-Patienten

Untersucher	Patientenzahl (gesamt)	Pat. mit histo- log. Verände- rungen	Therapiedauer (Wochen)	Dosierung (mg F/die)	Osteoidbildung	Spongiosa- Verdickung	Kompakta- Verdickung	Trabekel- Verdickung	Stärkere Osteoblasten- Aktivität	
4	3	3	52	22 = 66	+	K. A.	K. A.	+	K. A.	
8	1	1	20	45	+	+	+	+	K. A.	
51	10	5 + 5 (+)	5 = 25 3,5 = 14	30 = 45	+	+	+	+	+	
37	6	5	11 = 68	12 = 45	+	+	++	K. A.	+	
Summe:	20	19								K. A. keine Aussage darüber

T a b e l l e 10

Histologische Veränderungen während der Natriumfluorid-Therapie bei Patienten mit Plasmozytom

Untersucher	Patientenzahl (gesamt)	pat. mit histo- log. Veränder- ungen	Therapiedauer (Wochen)	Dosierung (mg F/die)	Osteoidbildung	Spongiosa- Verdickung	Kompakta- Verdickung	Trabekel- Verdickung	stärkere Osteoblasten- aktivität
10	8	5	26 - 78	45 - 65	K.A.	K.A.	K.A.	+	K.A.
43 (=7)	(1)	(0)	52	27					
7	4	4	64 - 88	18 - 27	K.A.	K.A.	K.A.	+	K.A.
37	1	1	12	22	K.A.	+	+	+	K.A.

Summe: 13 10
#=====

K.A. = keine Aussage darüber

T a b e l l e 11

Histologische Veränderungen während der Natriumfluorid-Therapie bei Patienten mit Morbus Paget

Untersucher	Patienten-Zahl (gesamt)	Pat. mit histolog. Veränderungen	Therapiedauer (Wochen)	Dosierung (mg F/die)	Osteoidbildung	Spongiosa- Verdickung	Kompakta- Verdickung	Trabekel- Verdickung	stärkere Osteoblasten- aktivität
24	1	0	9	27					
51	2	2	3,5-8	30 = 45	+	+	+	+	+

Summe: 3 2
=====

f) Röntgenologische Untersuchungen

Die Diagnose "Osteoporose" wurde in der Regel röntgenologisch gestellt, teilweise histologisch bestätigt. Um eine mögliche röntgenologische Dichtezunahme des Skelettes zu erfassen, haben viele Untersucher Röntgen-Kontroll-Untersuchungen angefertigt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 und Abbildung 14 zusammengefaßt.

Densitometrische Untersuchungen liegen allein von Rich und Ivanovich (54) bei einem Patienten vor, der 122 Wochen behandelt wurde. Die Untersuchungen wurden am Calcaneus und der Grundphalanx V der Hand nach der Methode von Schraer et al (58) und an der Ulna nach der Methode von Doyle (11) durchgeführt. Die Autoren berichten über eine Dichtezunahme von 11 % bis 27 %. Leider liegen Röntgenbefunde des Achsenskelettes nicht vor, welches bei dieser langen Therapiedauer und einer Gesamtdosis Fluor von 36,5 g nach den Erfahrungen anderer Untersucher und bei einer so erheblichen peripheren Dichtezunahme eine sehr ausgeprägte Fluorose des Achsenskelettes aufweisen müßte. Der gleiche Patient wird in einer früheren Arbeit, die sich mit eingehenden Bilanzuntersuchungen befaßt, (53) mit fünf weiteren Patienten gemeinsam vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine röntgenologische Dichtezunahme (bei einer damaligen Therapiedauer von 75 Wochen) nicht beschrieben.

Cohen (10) und Carbone (4) fanden bei fast allen ihrer länger behandelten Patienten nach 26 bis 78 Wochen und einer Fluor-Gesamtdosis von 12 bis 30 g eine Fluorose, wenigstens eine durch visuelle Beurteilung der Röntgenaufnahmen erfaßbare Dichtezunahme. Wie problematisch allerdings eine solche visuelle Beurteilung der Röntgenbilder ist, ist bekannt. (Bem. s. S. 36). Bei den oben beschriebenen Befunden handelt es sich aber gleichzeitig um eine qualitative Veränderung, die röntgenologisch erfaßbar sein soll.

Bemerkung:

Die visuelle Beurteilung eines Röntgenbildes im Hinblick auf den Mineralsalzgehalt des Knochens erlaubt eine sichere Aussage erst dann, wenn ein Ca-Verlust von 35 % vorliegt. Als Beispiel demonstrierten Emmrich und Reisert (13) Röntgenbilder, auf denen 3 Jahre nach operativer Entfernung eines Nebennierenadenoms eine scheinbare Rekalzifizierung der deckplattennahen Wirbelkörperbezirke erkennbar ist. Emmrich und Reisert weisen ausdrücklich darauf hin, daß diese Zunahme der Schattendichte durch das Auftreten sogenannter Trummerzonen in den deckplattennahen Bezirken zusammengesinterter Wirbelkörper bedingt ist und keinesfalls einer Reparatur des Knochens mit einer Kalziumanlagerung entspricht.

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Untersucher	Laufende Nr.	Diagnose	Therapiedauer (Wochen)	Gesamtdosis F (g)	Zunahme der Knochendichte	Bemerkungen
9	34	St.O.	65	12,5	+	Untersuchter Skelettabschnitt: Lendenwirbelsäule, Becken Fluorose I - II
	35	M.	61	19,2	+	
10	36	P ₁	26	12	(+)	Untersuchter Skelettabschnitt: Achsenskelett. Bei zwei Pat. zeigten sich nach 1/2 Jahr geringe röntgenologische Veränderungen. Zwischen 6 und 18 Monaten traten bei einem Pat. keine und bei vier Pat. deutliche röntgendog. Veränderungen auf.
	37	P ₁			(+)	
	38	P ₁			Ø	
	39	P ₁	16	12	+	
	40	P ₁	1	1	+	
	41	P ₁	78	30	+	
	42	P ₁			+	
11	43	P ₁			+	Untersuchter Skelettabschnitt ist nicht angegeben
	44	P ₁	52	10	Ø	
12	45	P ₁	138	17,5	+	Untersuchter Skelettabschnitt; Rippen, Lendenwirbelsäule, Becken, proximale Röhrenknochen. Bei 2 Pat. (Nr. 47 + 48) Fluorose II
	46	P ₁	48	6	Ø	
	47	P ₁	68	13,5	+	
	48	P ₁	37	15	+	
	49	P ₁	126	15	+	
13	50	M.P.	9	1,6	Ø	Untersuchter Skelettabschnitt: LWK 4/5, Becken, lange Röhrenknochen.
	51	M.P.	4	0,7	Ø	
	52	M.P.	5	1,0	Ø	

Summe: 51 Patienten: O. = Pat. mit Osteoporose
P₁ = Pat. mit Plasmozytom
M.P. = Pat. mit Morbus Paget
StO. = Pat. mit Steroid-Osteoporose
M. = Pat. mit Osteoporose bei Malabsorptionssyndrom

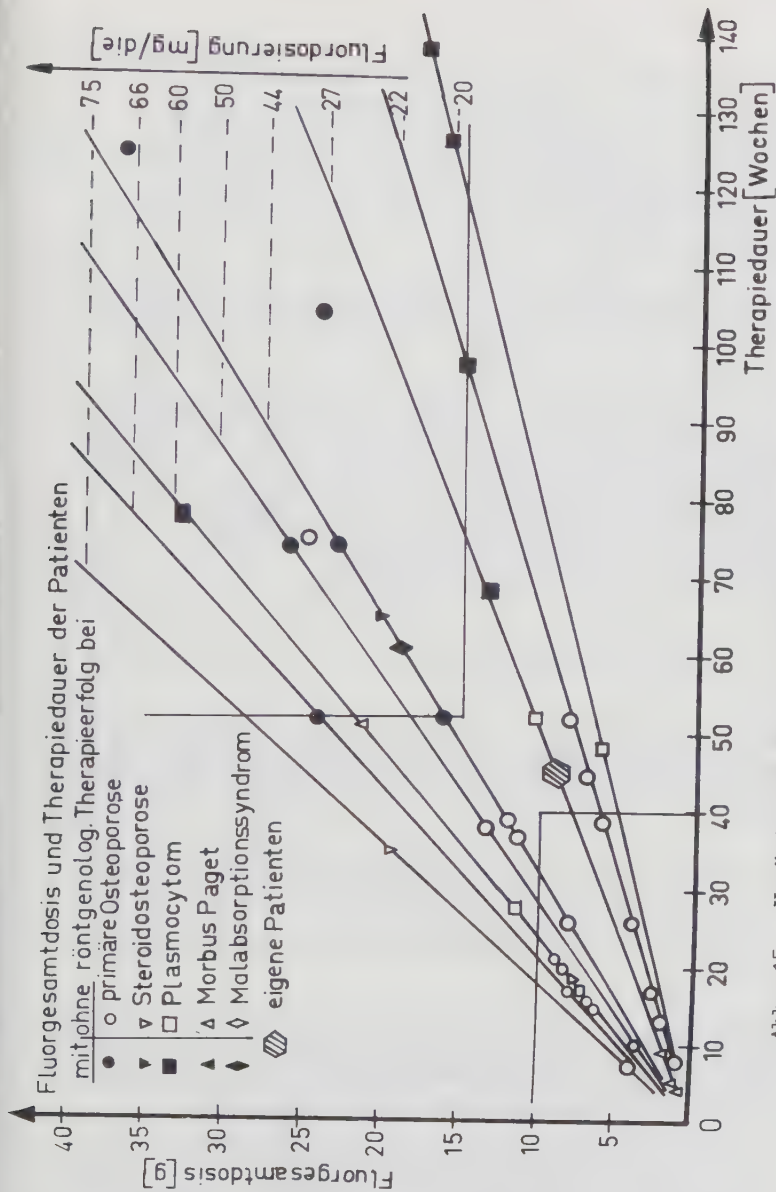


Abb. 15: Veränderung der röntgenologischen Knochendichte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Fluordosierung. Zusammenstellung aller Patienten.

Zwei Patienten mit fast einem Jahr Therapiedauer (Gesamt-F ca. 20 g) sind ohne Knochenveränderungen (Nr. 11, 12), 1 Patient mit Plasmozytom und relativ niedriger Fluordosierung (27 mg F/die, entsprechend 13 g Fluor-Gesamtdosis) hat nach 68 Wochen eine Fluorose des Achsenskelettes (Nr. 47).

Aus diesen Ergebnissen sei die Schlußfolgerung erlaubt, daß trotz relativ niedriger Dosierung nach entsprechend langer Zeit ein Behandlungserfolg zu erwarten ist. Möglicherweise tritt jedoch bei höherer Dosierung schneller eine stärkere Sklerosierung in Erscheinung. Diese Frage ist nur mit quantitativen Untersuchungen zu beantworten. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen wurden der besseren Vergleichbarkeit wegen in dieses Schema mit aufgenommen und als Sechseck markiert.

Ergebnis der Röntgenuntersuchungen:

- 1.) Eine Fluorose kann sowohl bei Osteoporose als auch bei Morbus Paget und Plasmozytom medikamentös induziert werden.
- 2.) Bei allen länger als ein Jahr behandelten Patienten mit einer Fluor-Gesamtdosis von mehr als 15 g zeigt sich eine auf dem Röntgenbild erkennbare Knochenverdichtung.
- 3.) Von 31 kürzer als 1 Jahr behandelten Patienten war nur bei 2 Patienten mit Plasmozytom schon eine röntgenologische faßbare Skelettänderung zu erkennen.
- 4.) Ob bei höherer Dosierung die Veränderungen eher eintreten und stärker ausgeprägt sind, kann wegen der fehlenden quantitativen Bestimmungen nicht beurteilt werden.

g) Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen

Isotopen=Untersuchungen wurden zum besseren Verständnis der Fluor=Wirkung auf den Kalzium=Stoffwechsel von Luckert et al. (38) und Neer et al. (43) durchgeführt. Luckert (38) kontrollierte seine 8 Patienten während einer ^{45}Ca -Studie nach 3 Wochen und fand als wichtigstes Ergebnis eine deutliche Verminderung des gesamt austauschbaren Kalzium. Eine leicht positive Stickstoffbilanz fand er bei 7 der 8 Patienten.

Ebenfalls über eine Verminderung des Kalzium=Pools berichteten Neer et al. (43) bei einem Patienten mit Plasmozytom nach 4 Monaten. Nach dieser Zeit war der Wert von $13,2 \text{ g} \pm 1,6$ auf $9,2 \text{ g} \pm 1,4$ gesunken. Die gleichzeitig deutlich verbesserten Kalzium=Bilanzen führten zu dem Schluß, daß die Verminderung des Kalzium=Pools die Ursache für die Verminderung der Kalzium=Ausscheidung durch Nieren und Darm sein müsse, denn die relativen Werte blieben gleich.

Gleichzeitig waren die errechneten Werte für die Kalzium=Einlagerung in den Knochen etwas geringer geworden, die für die Kalzium=Resorption aus den Knochen noch stärker vermindert als vor Therapiebeginn. Insgesamt ergab sich eine positive Kalzium=Bilanz des Knochens.

h) Die Rolle der Nebenschilddrüse

Bei 6 Patienten von Bernstein und Cohen (4) wurden Untersuchungen der Parathyreoidea mit Selen=Methionin angefertigt, welche keine verwertbaren Ergebnisse brachten. Bei 3 dieser Patienten wurde aus klinischer Indikation heraus später eine operative Freilegung der Parathyreoidea mit anschliessend histologischer Untersuchung durchgeführt.

Dabei fand sich überall eine mäßige Zellhyperplasie und ein verminderter Fettgehalt.

Über den Zeitpunkt der Untersuchungen und die Indikation zu

diesem Eingriff fehlen genaue Angaben. Es wird die Frage offengelassen, ob der beschriebene Befund als Ausdruck eines geringen praeexistenten Hyperparathyreoidismus oder als Therapieeffekt zu werten ist.

In diesem Zusammenhang ist ein Ergebnis von Faccini (14) aus Rattenversuchen interessant. Obgleich Versuche an gesunden, heranwachsenden Ratten, welche mit Fluor behandelt wurden, keinen Schluß auf die Wirkung bei Erwachsenen mit Knochenerkrankungen zulassen, soll hier doch folgende Beobachtung mitgeteilt werden. Die Nebenschilddrüsen der 8 Wochen lang behandelten Ratten wiesen deutliche Hyperaktivitätszeichen auf. In dieser Zeit war es zu stark ausgeprägten Knochenveränderungen gekommen.

VII. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Behandlung mit Natrium-Fluorid bestehen vorwiegend in Beschwerden von Seiten des Intestinaltraktes (Übelkeit, abdominelle Schmerzen). Diese Symptome ließen sich durch Dosis-Reduzierung, Verabreichung des Medikamentes nach den Mahlzeiten, gleichzeitige Gabe von Aluminium-Hydroxyd-Gel, Milch oder durch Verwendung darmlöslicher Kapseln beseitigen (7, 53, 38, 4).

Eine Beeinträchtigung von Leber- oder Nierenfunktion wurde nicht beobachtet.

Gelenkschwellungen und Rötungen sowie Subacromial-Bursitis traten gelegentlich während der Therapie auf und wurden verschiedentlich auf diese bezogen (7, 4, 52). Als Ursache wird angenommen, daß Fluor zu Verkalkungen in den Sehnen führt, wie dies von der endemischen Fluorose bekannt ist (55).

Bei einem Patienten trat eine doppelseitige Opticus-Neuritis auf, wobei ein ursächlicher Zusammenhang nicht erwiesen ist (18).

Bei eigenen Versuchen waren Nebenwirkungen nicht aufgetreten, auch nicht von Seiten des Intestinaltraktes.

Mögliche Nebenwirkungen der Fluoridbehandlung:

- 1.) Beschwerden von Seiten des Intestinaltraktes.
- 2.) Gelenkschwellungen und -beschwerden.
- 3.) Opticus-Neuritis (!)

VIII. Zusammenfassung

Patienten mit einer Osteoporose der Schweregrade I - III wurden 45 Wochen mit Natriumfluorid behandelt. Der Hydroxylapatitgehalt der LWS wurde nach der von KROKOWSKI entwickelten Methode quantitativ ermittelt. Eine signifikante Sklerosierung im Sinne einer Fluorose konnten wir nach 45 wöchentlicher Beobachtungszeit bei einer Gesamtdosis von 18,9 g Natrium-fluorid nicht feststellen.

Insbesondere waren die Veränderungen nicht so erheblich, daß sie auf dem Röntgenbild bei visueller Betrachtung erfaßbar waren. Eine beginnende Dichtezunahme zeichnet sich jedoch aus den quantitativen Meßwerten ab.

Die Untersuchungsergebnisse von 11 Autoren bei 116 Patienten (davon 67 Osteoporosepatienten) während der Natrium-fluorid-Behandlung wurden zusammengetragen und aufgeschlüsselt. Da die Dosierung des Medikamentes und die Therapiedauer sehr unterschiedlich gehandhabt wurden, und da teilweise zusätzlich andere Medikamente gegeben wurden (z.B. Hormone, Kalzium), sind die Ergebnisse der verschiedenen Autoren nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Dennoch ergibt sich folgendes Gesamtbild:

- 1.) Die alkalische Phosphatase im Serum war bei 10 von 50 untersuchten Patienten vorübergehend erhöht. Die Erhöhung der Fermentaktivitäten lag zwischen 8. und 20. Therapiewoche.
- 2.) Andere Veränderungen blutchemischer Werte waren nicht nachweisbar.
- 3.) Die Fluorresorption ist individuell unterschiedlich und schwankt zwischen 30 % und 80 %. Sie kann sich im Therapieverlauf ändern.
- 4.) Von den untersuchten Osteoporose-Patienten wiesen 74 % eine Verbesserung der Kalziumbilanz auf.

Bei 18 % blieb die Kalziumbilanz unverändert, bei 8 % verschlechterte sie sich. Nach einer Therapiedauer von mehr als einem Jahr wurde die Kalziumbilanz bei einigen Patienten zunehmend stärker positiv.

- 5.) Histologische Veränderungen werden teilweise schon nach wenigen Wochen beschrieben. Einer vermehrten Osteoidanlagerung folgt später echte Knochenneubildung mit deutlich vergrößerter Trabekelzeichnung in dem fluorhaltigen Knochen.
- 6.) Röntgenologisch faßbare Skelettveränderungen sind frühestens nach einjähriger Behandlung und einer Gesamtdosis von mehr als 30 g Natrium-fluorid zu erwarten.

Zur Beurteilung des Therapieeffektes sind histologische und radiologische Untersuchungen besser geeignet als Kontrollen der Kalziumbilanz, die nicht erkennen lassen, wo das retinierte Kalzium im Organismus eingelagert wird. Nur die erstgenannten beiden Methoden geben direkte Informationen über die Vorgänge am Skelettsystem. Quantitative radiologische Untersuchungsverfahren sind einer rein visuellen Beurteilung von Röntgenbildern unbedingt vorzuziehen.

Besondere Beachtung verdienen außerdem die alkalische Phosphatase und Fluorbilanzuntersuchungen.

Vermutlich besteht ein zeitlicher und ursächlicher Zusammenhang zwischen vermehrter Osteoblastenaktivität und Erhöhung der alkalischen Phosphatasewerte im Serum. Deshalb sollte dieses Ferment regelmäßig und in kurzen Abständen kontrolliert werden. Nach bisherigen Kenntnissen sollte die alkalische Phosphatase zur ersten Beurteilung der Fluorwirkung dienen.

Der individuell unterschiedlichen Fluorresorption wurde bisher wenig Beachtung geschenkt. Da der Therapieeffekt wesentlich von der resorbierten Fluormenge abhängig ist, kann eine

individuell zu geringe Fluorresorption für einen fehlenden Therapieerfolg verantwortlich sein.

Ein zweiter Grund, warum die Therapie nicht den gewünschten Erfolg bringt, kann im Stadium der Erkrankung liegen, so ist es ein Unterschied, ob die Behandlung in der 1. oder 2. Phase im Osteoporosenablauf begonnen wird.

Ob der fluorhaltige und sekundär rekalzifizierte Knochen dem osteoporotischen in seiner statischen Funktion überlegen ist, wurde bisher noch nicht erwiesen. Höhere Fluorosegrade sind in jedem Fall zu vermeiden, da diese toxische Erscheinungen und neue Beschwerden mit sich bringt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) ADAMS, P. H., J. Jowsey: Sodium fluoride in the treatment of osteoporosis and other bone diseases.
Ann. Int. Med., Vol. 63, 6, 1151 - 1151, 1965
- 2.) ALBRIGHT, F., E. Reifenstein: The parathyroid glands and metabolic bone disease
Baltimor. Williams and Wilkins 1948
- 3.) ALBRIGHT, F., El Bloomberg and P. H. Smith: Postmenopausal osteoporosis.
Trans. Ass. Amer. Physcns 55, 298 - 305, 1940
- 4.) BERNSTEIN, D. S., P. Cohen: Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis.
J. clin. endocrin. 27, 197 - 210, 1967
- 5.) BERNSTEIN, D. S., N. Sadowsky, D. M. Hegsted, C. D. Guri, F. J. Stare: Prevalence of osteoporosis in high- and low - fluoride are as in North Dakota.
JAMA 198, 5: 499 - 504, 1966
- 6.) BESSLER, W.: Röntgenologische und szintigraphische Befunde am alternden Skelett.
Praxis 56: 1243 - 1251, 1967
- 7.) CARBONE, P., I. Zipkin, L. Sokoloff, P. Frazier, P. Cook, F. Mullins: Fluoride effect on bone in plasma Cell myeloma.
Arch. int. med. 121: 130 - 140, 1968
- 8.) CASS, R. M., J. D. Croft, P. Perkins, W. Nye et al.: Nwe bone formation in osteoporosis following treatment with sodium fluoride.
Arch. int. med., Vol. 118: 111 - 116, 1966
- 9.) COHEN, P., F. H. Gardner: Induction of skeletal fluorosis in two common, demineralizing disorders.
JAMA, Vol. 195, 11 : 962 - 963, 1966
- 11.) DOYLE, F. H.: Ulnar bone mineral concentration in metabolic bone diseases. Brit. J. Radiol. 34: 698, 1961
- 10.) COHEN, P., Fluoride and calcium therapy for myeloma bone lesions. JAMA 198, 6: 583 - 586, 1966
- 12.) DYMLING, J. F.: Calcium kinetics in osteopenia and parathyroid disease. Acta med. scand. 175 (Suppl. 408) 1964
- 13.) EMMRICH, J., P. Reisert: Das Röntgenbild der Osteopathien endokriner Genese Röntgenblätter 20, 1, 1967

- 14.) FACCINI, J. M. : Inhibition of bone resorption in the rabbit by fluoride.
Nature 214: 1269 - 1271. 1967
- 15.) FLEISCH, H. : Osteoporose - Symposium, Badenweiler 1964
- 16.) FLEISCH, H. : Der Rheumatismus, Binde- und Stützgewebe, Symposium Bad Bramstedt 1965,
Steinkopf - Verlag Darmstadt 1966.
- 17.) FROMMHOLD, W., G. Schoknecht: Untersuchungen über die Absorption und Feinstruktur von Knochen mittels monochromatischer Röntgenstrahlen. Fortschr. Röstr. 93, 3: 358 - 366. 1960
- 18.) GEALL, M. G., L. J. Beilin: Sodium fluoride and optic neuritis. Brit. Med. J. 2: 355 - 356. 1964
- 19.) HEANEY, R. P., G. D. Whedon: Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. J. clin. endocr. 18: 1246 - 1267. 1958
- 20.) HEANEY, R. P. : Disease osteoporosis.
In: Dynamic studies of metabolic bone disease. Edit by O. H. Pearson, and G. F. Joplin
Oxford: Blackwell 1964
- 21.) HEANEY, R. P. : A unified concept of osteoporosis.
Amer. J. med. 39: 877 - 880. 1965
- 22.) HESCH, R. D. : Osteoporose, Diagnostik, Ätiologie, Therapie.
Med. Klin. 63, 28 : 1120 - 1125. 1968
- 23.) HEUCK, F., E. Schmidt: Die quantitative Bestimmung des Mineralgehaltes der Knochen aus dem Röntgenbild, Fortschr. Röstr. 93 : 523 . 1960
- 24.) HIGGINS, B. A., J. R. Nassim, R. Alexander, A. Hilb:
Effect of sodium fluoride on calcium, phosphorus and nitrogen balance in Patients with Paget's disease. Brit. Med. J. : 1: 1159 - 1161 1965
- 25.) KOHLER, H. : Symp. d. Schweiz. Ges. f. Ender.
Bern, Okt. 1967
- 26.) KROKOWSKI, E. : Die Absorption von Röntgenstrahlen im Knochen, Fortschr. Röstr. 91 : 76 - 84. 1959

- 27.) KROKOWSKI, E.: D. Steiner: Röntgenologische Bestimmung des Kalziumgehaltes im menschlichen Skelett.
Med. Klin, 49: 2073 - 2076. 1961
- 28.) KROKOWSKI, E., Röntgenologische Bestimmung des Mineralgehaltes im Knochen.
Anabol, Kolloqu. Berlin, 120 - 122. 1963
- 29.) " Quantitative röntgenologische Bestimmung des Skelett-Kalziumgehaltes.
Ver. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71 : 607 - 613. 1965
- 30.) " P. Schaefer, I. Falck, P. Koeppe: Quantitative Untersuchungen zur Kalziumtherapie der Osteoporose. Med. Klin. 62: 1394 - 96. 1967
- 31.) " Röntgenologische Diagnose der Knochenporose. Diagnostik 2 : 239 - 242. 1969
- 32.) " Die röntgenologische Substanzanalyse des Knochens. Prinzip und praktische Durchführung. Fortschr. Röstr. 108, 3: 394 - 400. 1968
- 33.) " Das Verteilungsmuster der Kalksalze in der Wirbelsäule.
Der Internist 9, 10 : 409 - 415. 1968
- 34.) " E. Haasner: Analyse und Wertung der Osteoporosetherapie.
Med. Klin. 63, 28 : 1097 - 1101. 1968
- 35.) " Quantitativer röntgenologischer Nachweis der Skelettdemineralisation.
Der Radiol. 9, 5 : 138 - 142. 1969
- 36.) KUHLENCORDT, F.: Pathogenese und Therapie der Osteoporose.
Internist 7 : 552 - 558. 1966
- 37.) " H. P. Kruse, C. Lozano - Tonkin, Eckermeier: Therapie der Osteoporose mit Natriumfluorid.
D. M. W. 94: 1730 - 1734. 1969
- 38.) LUKERT, Barbara, P., R. P. Bolinger, J. C. Meek: Acute effect of fluoride on ⁴⁵calcium dynamics in osteoporosis.
J. Clin. Endocr. 27 : 828 - 835. 1967
- 39.) LYTH, O. J. F., S. N. Ray: Fluorine intoxication of cattle in India.
Effect of fluorosis on the composition of blood. Indian J. Vet. Sci. 16 : 113 . 146

- 40.) MAC INTYRE, I., G. V. Foster, M. A. Kummar: The thyroid origin of calcitonin.
In: The parathyroid glands
The University of Chicago Press
Chicago and London, S. 89 . 1965
- 41.) MARIN, T. J., C. J. Robinson, I. Mac Intyre:

Lancet I : 900 . 1966
zitiert nach 22.
- 42.) MEISSNER, J. : Über die radiologischen Verfahren zur Bestimmung des Mineralgehaltes im Knochen.
Der Radiologe 9, 5 : 129 - 138 . 1969
- 43.) NEER, R. M., J. Zipkin, R. P. Carbone, L. E. Rosenberg:
Effect of sodium fluoride therapy on calcium metabolism in multiple myeloma.
J. clin. endocr. 26 : 1059 - 1068 . 1966
- 44.) NORDIN, B. E. C. : The pathogenesis of osteoporosis.
Lancet I : 1011 - 1015 . 1961
- 45.) " Calcium balance and calcium requirement in spinal osteoporosis.
Amer. J. clin. Nutr. 10 : 384 . 1962
- 46.) " D. A. Smith:

Clin. Sci. 27 : 111 273 . 1964
zitiert nach Nordin B. E. C.
Osteoporose, Melsungen,
Med. Mitt. 40 : 219 - 232 . 1966
- 47.) " D. A. Smith:

Die Behandlung der Osteoporose
Triangel 6, 7 . 1964
- 48.) " Persönliche Mitteilung an Krokowski
zitiert nach 34
- 49.) PEARSE, A. G. Everson: The enzyme systems of the mammalian parathyroid with a note on calcitonin production.
In: The parathyroid glands
The University of Chicago Press
Chicago and London 1965

- 50.) PURVES, M. J. : Some effects of administering sodium fluoride to patients with paget's disease. Lancet 2: 1188 - 1189 . 1962
- 51.) REUTTER, F. W., R. Siebenmann: Die Wirkung von Natriumfluorid bei metabolischen Knochenerkrankungen. Helvetia medica acta 32: 493 - 497 . 1965
- 52.) RICH, C., J. Ensink: Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings. Nature (London) 191: 184 - 185 . 1961
- 53.) " J. Ensink, P. Ivanovich: The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases. J. clin. invest. 43, 4: 545 - 556 . 1964
- 54.) " P. Ivanovich: Response to sodium fluoride in severe primary osteoporosis. Ann. int. med. 63, 6 : 1069 - 1074 . 1965
- 55.) ROHOLM, K. : Fluorine intoxication: A clinical hygienic study with a review of the literature and some experimental investigations. K.H. Lewis & Co., Ltd., London, 1937
- 56.) ROSE, G. A. : A study of treatment of osteoporosis with fluoride therapy and high calcium intake. Proc. Roy. Soc. Med. 58: 436 - 440 . 1965
- 57.) RUSSEL, R. G. G., H. Fleisch: Symp. on thyrocalcitonin and the c - cells. Royal Postgraduate Medical School. London 1967
- 58.) SCHRAER, H., R. Schraer, H. G. Trostle, A. D. Alfonso: The validity of measuring bone density from reontgenograms by means of bone density computing apparatus. Arch. Biochem. 83 : 486 . 1959
- 59.) SHAMBOUGH, G. E. A. Petrovic: Effects of sodium fluoride on bone. JAMA 204 : 969 - 973 . 1968

60.) SINGH, A., S.S. Jolly, B. C. Bansal, C.C. Mathur:

Endemic fluorosis, Epidemiological,
clinical and biochemical study of chronic
fluorine intoxication in Panjab (India).
Medicine (Bal.). 42 : 229 - 246 . 1963

61.) STRUG, P.: Röntgenologische und chem. -analyt. Be-
stimmung des Mineral-Calciumgehaltes im
Knochen,
Diss. Freie Univers. Berlin 1964

D a n k s a g u n g

Für die Erteilung des Themas und die bereitwillige und freundliche Unterstützung bei der Auswertung und Beurteilung der Untersuchungen möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. E. Krokowski meinen ganz herzlichen Dank aussprechen.

Frau Professor Dr. I. Falck danke ich für die Unterstützung, die sie bei der praktischen Durchführung der Patientenuntersuchungen gewährte.

Lebenslauf

Am 28. 11. 1940 wurde ich, Arno Krastel, als dritter Sohn des Dr. med. Alfred Krastel und seiner Ehefrau Margarete Krastel, geb. Boeck, in Berlin geboren.

Nach den vier Grundschuljahren in Berlin-Friedrichshagen besuchte ich bis zum Abitur im Jahre 1959 das Evangelische Gymnasium zum Grauen Kloster in Berlin. Anschliessend begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität, wo ich im Oktober 1965 das Medizinische Staatsexamen bestand.

1961 verlegte ich, wenige Wochen vor den Prüfungen zum Physikum, meinen Wohnsitz nach Westberlin, wo ich 1963, noch während des Studiums, die Philologiestudentin Theda Hiemsch heiratete. Zwei Söhne wurden 1964 und 1967 geboren.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich in Hamm auf der Chirurgischen Abteilung im Städtischen Krankenhaus, anschliessend wieder in Berlin im Moabiter Krankenhaus auf der Inneren und der Neurologischen Abteilung und die letzten vier Monate im Auguste-Viktoria-Krankenhaus auf der Gynaekologischen Abteilung.

Nach der Approbation am 1. 2. 1968 arbeitete ich zunächst noch einmal im Fachgebiet der Neurologie und Psychiatrie, um im April 1969 Herrn Professor Krokowski nach Kassel zu folgen. Im Augenblick befinde ich mich in der radiologischen Facharzt-Ausbildung.

